CARINE VIANA

CUIDADO FARMACÊUTICO

Uso seguro de medicamentos em populações especiais

Editora Poisson

Carine Viana

Cuidado Farmacêutico
Uso seguro de medicamentos em populações especiais

1ª Edição

Belo Horizonte

Editora Poisson

2026

Editor Chefe: Dr. Darly Fernando Andrade

Conselho Editorial

Dr. Antônio Artur de Souza – Universidade Federal de Minas Gerais
Ms. Davilson Eduardo Andrade
Dra. Elizângela de Jesus Oliveira – Universidade Federal do Amazonas
MSc. Fabiane dos Santos
Dr. José Eduardo Ferreira Lopes – Universidade Federal de Uberlândia
Dr. Otaviano Francisco Neves – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Dr. Luiz Cláudio de Lima – Universidade FUMEC
Dr. Nelson Ferreira Filho – Faculdades Kennedy
Ms. Valdiney Alves de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

V134c
Cuidado Farmacêutico: uso seguro de medicamentos em populações especiais / Organização: Carine Viana, Patrícia Dutra Sauzem, Pedro Henrique Ieggli, Evelyn Langendorf dos Santos, Lia Pavelacki, Cristiano Viana Silva – Belo Horizonte MG: Editora Poisson, 2026. 177 p.

Formato: PDF
ISBN: 978-65-5866-655-4
DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia

1. Farmácia 2. Saúde. I. VIANA, Carine II. SAUZEM, Patrícia Dutra III. IEGGLI, Pedro Henrique IV. SANTOS, Evelyn Langendorf dos V. PAVELACKI, Lia VI. SILVA, Cristiano Viana VII. Título

CDD-615

SÔNIA MÁRCIA SOARES DE MOURA – CRB 6/1896

O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.
Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterado.

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

Esse e outros títulos podem ser baixados gratuitamente em www.poisson.com.br
Entre em contato pelo contato@poisson.com.br

Autora

Carine Viana

Farmacêutica e bioquímica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), instituição na qual também concluiu mestrado em Ciências Farmacêuticas e doutorado em Química, com ênfase em Química Analítica. Sua formação acadêmica é complementada por especializações em Fitoterapia, Homeopatia e Farmacologia Clínica com ênfase em Prescrição Farmacêutica, refletindo uma trajetória que integra bases analíticas, tecnológicas e clínicas da profissão farmacêutica.

Ao longo da carreira, consolidou atuação expressiva na área de desenvolvimento e validação de métodos analíticos, determinação de metais e contaminantes, investigação de adulterantes em suplementos alimentares e estudo de compostos bioativos de plantas medicinais, com ampla produção científica em periódicos nacionais e internacionais de impacto. Possui mais de sete dezenas de artigos publicados, além de capítulos de livros e participação em obras voltadas às Ciências da Saúde. É autora do livro Guia Prático de Prescrição Farmacêutica (Appris, 2020), obra que reafirma sua dedicação à qualificação da prática clínica farmacêutica. Sua produção científica transita entre a Química Analítica aplicada, o controle de qualidade de medicamentos e alimentos, a segurança de suplementos alimentares, a toxicologia e o cuidado farmacêutico.

Na área docente, atuou na Universidade de Cruz Alta e na Universidade Federal do Pampa antes de ingressar, em 2013, como professora da UFSM, onde é Professora Associada em regime de dedicação exclusiva. Ministra disciplinas na graduação e na pós-graduação, com destaque para Assistência Farmacêutica, Deontologia e Legislação Farmacêutica, Serviços e Procedimentos Farmacêuticos Básicos, Prescrição Farmacêutica e Métodos Analíticos aplicados ao controle de medicamentos. É orientadora no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (mestrado e doutorado), contribuindo para a formação de recursos humanos qualificados para a pesquisa e para o SUS.

Exerceu funções de gestão acadêmica, incluindo direção da Farmácia Escola, presidência da Comissão de Bolsas do Programa de Pós-Graduação e participação em colegiados e comissões institucionais. Atualmente, é Coordenadora do Curso de Farmácia da UFSM.

Sua trajetória profissional inclui ainda experiência como farmacêutica responsável e gestora em farmácia de manipulação certificada com selo ISO 9001, consolidando vivência prática em gestão da qualidade, produção magistral e assistência farmacêutica.

Atua intensamente em projetos de extensão voltados ao cuidado farmacêutico no Sistema Único de Saúde, desenvolvendo ações de acompanhamento farmacoterapêutico, educação em saúde e qualificação da prática clínica. Sua atuação integra ensino, pesquisa e extensão, com foco na segurança do uso de medicamentos, na promoção do cuidado farmacêutico e na formação ética e técnica de novos profissionais.

Coautores

Patrícia Dutra Sauzem

Patrícia Dutra Sauzem é farmacêutica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), onde também concluiu mestrado e doutorado em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica). Sua formação científica consolidou experiência em pesquisa básico-experimental, especialmente em estudos sobre atividade analgésica e anti-inflamatória de compostos sintéticos e produtos naturais. Atualmente é docente do curso de Farmácia da UFSM, onde desenvolve atividades de ensino na graduação, ministrando disciplinas nas áreas de Assistência Farmacêutica e Serviços Farmacêuticos. Coordena e integra projetos de pesquisa e extensão voltados ao Cuidado Farmacêutico no SUS.

Pedro Henrique Ieggli

Médico graduado pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo (2025). Atua como clínico geral em hospitais e unidades de pronto atendimento nos municípios de Cruz Alta, Tapera, Sertão e Casca (RS), com experiência em urgência e emergência. Possui certificações em Advanced Trauma Life Support (ATLS) e Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS), além de formação complementar em Ventilação Mecânica e Atendimento Pré-Hospitalar ao Trauma. Participou de projetos de pesquisa nas áreas de oncologia, epidemiologia e atenção primária, sendo autor de estudo sobre câncer colorretal em hospital do norte gaúcho. Possui trabalhos apresentados em congressos nacionais na área de cirurgia e trauma.

Evelyn Langendorf dos Santos

Farmacêutica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e mestranda em Ciências Farmacêuticas pela mesma instituição, com conclusão prevista para 2026. É especialista em Atenção Farmacêutica e Farmacoterapia Clínica pelo IPOG, com formação voltada à prática clínica e ao cuidado centrado no paciente, especialmente na área oncológica. Atua como farmacêutica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM/Ebserh), na Unidade de Farmácia Clínica e Dispensação Farmacêutica e no Centro de Pesquisa Clínica. Sua trajetória inclui residência multiprofissional em Onco-Hematologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com atuação em oncologia pediátrica e central de misturas intravenosas.

Lia Pavelacki

Farmacêutica graduada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, 2014) e mestra em Ciências Farmacêuticas pela mesma instituição. Ao longo da trajetória profissional, investiu fortemente em qualificação clínica, com formações em Cuidado Farmacêutico, Prescrição Farmacêutica, Serviço de Vacinação, Acompanhamento Farmacoterapêutico e Uso Racional de Medicamentos. Sua atuação articula base científica sólida e capacitação em serviços clínicos, com foco na promoção do uso seguro e racional de medicamentos.

Cristiano Viana Silva

Cristiano Viana Silva é farmacêutico bioquímico graduado pela Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), em 2008, com formação em Farmácia e Análises Clínicas. É cirurgião-dentista formado pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), em 2012. Possui atualização em Implantodontia pela Faculdade Uningá (2012), atualização em Clínica Odontológica Integrada e Avançada pela Universidade Federal de Santa Maria (2014) e atualização em odontologia estética pela ABO (2014). É pós-graduado em Prótese Dentária pela SOBRESP (2020) e pós-graduado Lato Sensu em Saúde Pública pela FACUMINAS (2025). Atua na área clínica, integrando conhecimento científico, formação multidisciplinar e experiência prática nas ciências da saúde.

Prefácio

O cuidado farmacêutico representa uma das mais significativas transformações na prática profissional do farmacêutico nas últimas décadas. Mais do que a dispensação de medicamentos, ele exige responsabilidade clínica, tomada de decisão baseada em evidências, comunicação qualificada com pacientes e integração com a equipe multiprofissional. Trata-se de um compromisso ético com a segurança, a efetividade e o uso racional dos medicamentos ao longo de todo o ciclo de vida.

Este livro nasce da experiência acumulada no ensino, na pesquisa e na extensão universitária, bem como da vivência prática nos serviços de saúde. Os capítulos aqui reunidos foram anteriormente publicados de forma independente e agora se apresentam integrados em uma obra única, organizada com o propósito de oferecer uma visão sistematizada do cuidado farmacêutico em diferentes contextos clínicos. Ao serem compilados, os textos ganham unidade temática e ampliam sua contribuição para a formação e atualização profissional.

A obra percorre momentos fundamentais da vida humana — contracepção, gestação, lactação, infância, envelhecimento — além de abordar temas transversais essenciais, como farmacocinética, farmacodinâmica, interações medicamentosas, medicamentos potencialmente inapropriados e segurança na farmacoterapia. Essa organização reflete a compreensão de que o cuidado farmacêutico não é fragmentado, mas contínuo, adaptando-se às necessidades específicas de cada fase da vida e às particularidades clínicas de cada paciente.

Ao longo dos capítulos, buscou-se aliar fundamentação científica atualizada à aplicabilidade prática, oferecendo subsídios para a tomada de decisão clínica. A discussão sobre limitações das classificações de risco, variabilidade entre bases de dados de interações medicamentosas e desafios da farmacoterapia em populações vulneráveis reforça a necessidade de pensamento crítico e avaliação individualizada — competências indispensáveis ao farmacêutico contemporâneo.

Esta obra também expressa o trabalho colaborativo entre docentes, pesquisadores e estudantes, refletindo a construção coletiva do conhecimento. A participação dos coautores fortalece a interdisciplinaridade e amplia as perspectivas abordadas, reafirmando que o cuidado farmacêutico é, por essência, um campo integrado e dinâmico.

Espera-se que este livro contribua para a formação de profissionais mais seguros, reflexivos e comprometidos com a prática clínica baseada em evidências, fortalecendo o papel do farmacêutico como agente ativo na promoção da saúde e na segurança do paciente.

Santa Maria, 08 de março de 2026.

Carine Viana

Aos meus alunos, que representam o futuro da profissão farmacêutica, para vocês foi realizada esta obra.

Aos colegas de profissão que se dedicam a proporcionar um cuidado farmacêutico de qualidade ao paciente.

Aos meus amores Manuela, Bernardo, Henrique e Pedro Henrique que são minha motivação e alegria de viver.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana (Carl Jung).

SUMÁRIO

Capítulo 1: Cuidado farmacêutico na contracepção 11

Carine Viana, Pedro Henrique Ieggli

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.01

Capítulo 2: Uso seguro de medicamentos na gestação: bases para o cuidado farmacêutico 31

Carine Viana, Patrícia Dutra Sauzem, Cristiano Viana Silva

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.02

Capítulo 3: Uso de medicamentos na lactação 51

Carine Viana, Patrícia Dutra Sauzem

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.03

Capítulo 4: Fatores que influenciam a farmacocinética na população pediátrica 66

Carine Viana, Pedro Henrique Ieggli

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.04

Capítulo 5: Cuidado farmacêutico na dispensação de formulações pediátricas 81

Carine Viana

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.05

Capítulo 6: Farmacoterapêutica do idoso: bases para um cuidado farmacêutico seguro 92

Carine Viana, Lia Pavelacki, Patrícia Dutra Sauzem

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.06

Capítulo 7: Medicamentos inapropriados para idosos 104

Carine Viana, Evelyn Langendorf dos Santos

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.07

Capítulo 8: Interações medicamentosas 123

Carine Viana, Cristiano Viana, Pedro Henrique Ieggli

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.08

Capítulo 9: Interações entre medicamentos e alimentos 146

Carine Viana

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.09

Capítulo 10: Interações entre medicamentos e álcool 165

Carine Viana, Pedro Henrique Ieggli

DOI: 10.36229/978-65-5866-655-4.CAP.10

Capítulo 1

Cuidado farmacêutico na contracepção

Carine Viana
Pedro Henrique Ieggli

Resumo: Os anticoncepcionais hormonais são medicamentos amplamente utilizados para a prevenção da gravidez e constituem uma das estratégias mais eficazes de planejamento reprodutivo. Esses medicamentos são compostos por hormônios sexuais femininos, podendo conter estrogênios, progestagênios ou a associação de ambos. No contexto do cuidado em saúde, o farmacêutico clínico desempenha papel fundamental na avaliação da prescrição, na orientação das usuárias, no monitoramento de possíveis problemas relacionados aos medicamentos e na realização de intervenções farmacêuticas quando necessário. Dessa forma, o cuidado farmacêutico na contracepção contribui para o uso seguro e racional desses medicamentos, além de favorecer a adesão ao tratamento e prevenir falhas contraceptivas. O ciclo hormonal feminino é regulado pela interação entre os hormônios luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH), estrogênio e progesterona, que atuam por meio do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Ao longo do ciclo menstrual ocorrem variações hormonais que resultam nas fases folicular, ovulatória e lútea no ciclo ovariano, e nas fases de menstruação, proliferativa e secretória no ciclo uterino. Os contraceptivos hormonais atuam principalmente por meio da inibição da ovulação, decorrente da supressão da secreção de gonadotrofinas. Além disso, promovem espessamento do muco cervical, alterações no endométrio que dificultam a nidação e redução da motilidade das tubas uterinas. Os contraceptivos hormonais podem ser classificados em combinados — contendo estrogênio e progestagênio — ou em formulações contendo apenas progestagênio. Entre os estrogênios utilizados destacam-se o etinilestradiol e diferentes formas de estradiol, enquanto as progestinas são derivadas estruturalmente da progesterona ou da testosterona e apresentam diferentes perfis farmacológicos. Essas substâncias podem exercer efeitos adicionais além da atividade contraceptiva, como propriedades androgênicas, antiandrogênicas, glicocorticoides ou antimineralocorticoides, que influenciam tanto os benefícios terapêuticos quanto os potenciais efeitos adversos. A escolha do método contraceptivo adequado depende principalmente das características clínicas da usuária, da presença de fatores de risco e do perfil farmacológico dos hormônios presentes na formulação. Entre os benefícios dos contraceptivos combinados estão a regulação do ciclo menstrual, redução da dismenorreia, melhora da acne e diminuição do risco de alguns tipos de câncer ginecológico. Entretanto, esses medicamentos podem estar associados a efeitos adversos, incluindo alterações metabólicas e aumento do risco de tromboembolismo venoso, especialmente em mulheres com fatores predisponentes. Outro aspecto relevante no cuidado farmacêutico é a avaliação de possíveis interações medicamentosas. Fármacos indutores ou inibidores enzimáticos podem alterar o metabolismo dos hormônios contraceptivos, comprometendo sua eficácia ou aumentando a incidência de efeitos adversos. Nesses casos, o farmacêutico deve orientar a usuária sobre a necessidade de métodos contraceptivos adicionais ou encaminhar para reavaliação médica. Assim, a atuação integrada entre farmacêutico, médico e usuária é essencial para garantir a segurança, eficácia e adesão à terapia contraceptiva. O cuidado farmacêutico, por meio da análise da prescrição, da educação em saúde e do acompanhamento farmacoterapêutico, contribui significativamente para a promoção da saúde reprodutiva e para a prevenção de gestações não planejadas.

1. INTRODUÇÃO

Anticoncepcionais hormonais são medicamentos constituídos por hormônios sexuais femininos utilizados para prevenir a gravidez. Atualmente, existem diversos contraceptivos hormonais disponíveis no mercado, contendo estrogênios, progestinas ou a associação de ambos. Diante da variedade de formulações disponíveis, podem surgir dúvidas quanto ao modo correto de utilização, o que pode levar a erros no uso dos contraceptivos e, consequentemente, aumentar o risco de falha contraceptiva e ocorrência de gestação não planejada. O médico é responsável pela seleção e prescrição do método contraceptivo, bem como pela orientação inicial e acompanhamento clínico da mulher. Entretanto, o farmacêutico desempenha papel fundamental no suporte às usuárias, reforçando orientações, esclarecendo dúvidas e monitorando possíveis problemas relacionados ao uso desses medicamentos.

A análise da prescrição de anticoncepcionais insere-se em diferentes contextos da prática farmacêutica. Serviços como dispensação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, gestão da condição de saúde e acompanhamento farmacoterapêutico são exemplos de situações em que deve ser realizada uma avaliação estruturada e crítica dos medicamentos utilizados pela usuária. Embora o tempo destinado à dispensação dos contraceptivos geralmente seja reduzido, esse momento é particularmente relevante, pois representa o último contato da usuária com um profissional de saúde antes do início ou continuidade do uso do medicamento. Assim, o farmacêutico deve possuir formação clínica adequada, uma vez que a avaliação da prescrição deve considerar as condições de saúde e as características individuais da usuária.

A orientação farmacêutica na anticoncepção hormonal requer conhecimento técnico sobre as opções disponíveis comercialmente, a composição das diferentes formulações, suas indicações, contraindicações, eventos adversos e potenciais interações medicamentosas. Atualmente, há amplo consenso na literatura quanto à elevada eficácia contraceptiva desses medicamentos quando utilizados corretamente. Dessa forma, o médico deve selecionar o método contraceptivo considerando o perfil clínico da usuária, os possíveis efeitos adversos e os potenciais benefícios associados ao uso de cada formulação. Paralelamente, o farmacêutico deve estar capacitado para realizar a avaliação farmacêutica da prescrição, contribuindo para a prevenção de eventos adversos e redução de riscos associados ao uso de determinados contraceptivos. Além disso, a orientação farmacêutica adequada pode melhorar a adesão ao tratamento e reduzir falhas decorrentes do uso incorreto.

Este capítulo apresenta os principais aspectos relacionados ao cuidado farmacêutico de mulheres em uso de contraceptivos hormonais, destacando fatores que devem ser considerados na avaliação da prescrição e no acompanhamento das usuárias. A análise farmacêutica desses medicamentos envolve verificar se a formulação prescrita é apropriada para a condição de saúde da mulher, bem como identificar potenciais riscos, interações medicamentosas e situações que exijam monitoramento clínico.

2. CICLO HORMONAL FEMININO

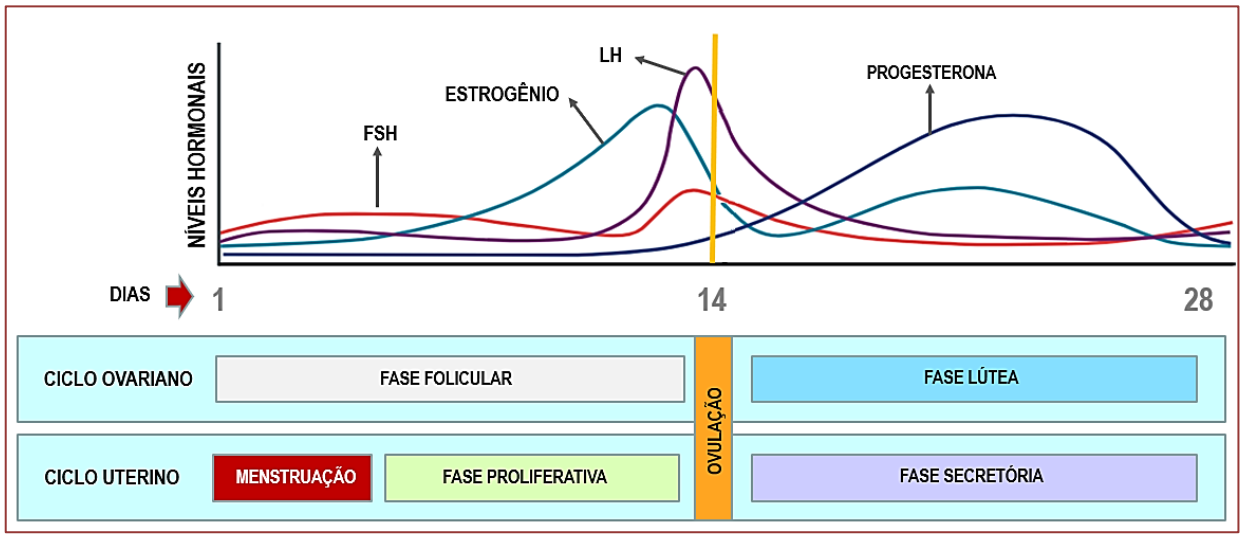
O ciclo hormonal feminino é regulado pela interação complexa entre os hormônios luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH), estrogênios e progesterona. Ao longo do ciclo menstrual ocorrem variações nas concentrações desses hormônios, fazendo com que o ciclo ovariano apresente três fases distintas: fase folicular, fase ovulatória e fase lútea. Paralelamente, ocorre o ciclo uterino, também dividido em três fases: menstrual, proliferativa e secretória (Figura 1) (SILVERTHORN, 2017). A Figura 1 apresenta as alterações hormonais durante o ciclo menstrual e a correlação entre as fases ovarianas e uterinas.

A liberação dos hormônios reprodutivos femininos é regulada pelo eixo hipotálamo–hipófise–ovariano. O hipotálamo inicia o processo por meio da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), que estimula a hipófise anterior a liberar o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). A secreção desses hormônios é modulada por mecanismos de retroalimentação (feedback) negativo e positivo exercidos principalmente pelos estrogênios e pela progesterona (MELO, 2020; CASADO-ESPADA, 2019).

No início do ciclo menstrual, o FSH e o LH estimulam o crescimento e a maturação dos folículos ovarianos. À medida que os folículos se desenvolvem, as células da granulosa passam a secretar estrogênios, os quais promovem a proliferação do endométrio uterino. Durante esse processo, um folículo torna-se dominante e completa o processo de maturação, enquanto os demais sofrem atresia. O aumento progressivo das concentrações de estrogênio induz um feedback positivo sobre a hipófise, desencadeando o pico de secreção de LH, que ocorre aproximadamente no meio do ciclo. Esse pico hormonal provoca a ruptura do folículo dominante e a liberação do ovócito, caracterizando a ovulação (SILVERTHORN, 2017; CASADO-ESPADA, 2019). A ovulação ocorre geralmente cerca de 24 a 36 horas após o pico de LH, em torno do meio do ciclo menstrual em ciclos regulares.

Após a ovulação, o folículo rompido sofre diferenciação e origina o corpo lúteo, cuja principal função é secretar progesterona e, em menor quantidade, estrogênios. Esses hormônios promovem alterações no endométrio uterino, tornando-o mais espesso, vascularizado e secretor, condições necessárias para uma possível implantação embrionária. Caso não ocorra fecundação, o corpo lúteo sofre degeneração progressiva (luteólise), levando à queda das concentrações de progesterona e estrogênios. A redução desses hormônios desencadeia a descamação do endométrio, caracterizando a menstruação e marcando o início de um novo ciclo menstrual (RANG; DALE, 2007).

Figura 1: Alterações hormonais durante o ciclo menstrual, as fases ovarianas e uterinas.



Fonte: Próprio autor.

3. CUIDADO FARMACÊUTICO NA CONTRACEPÇÃO

Os anticoncepcionais hormonais podem conter apenas progestinas ou uma combinação de progestinas e estrogênios. Os contraceptivos hormonais têm múltiplos mecanismos de ação. A ovulação é prevenida pela ação inibitória no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano através de retroalimentação negativa, o qual inibe a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Além disso, a supressão da secreção de gonadotrofinas diminui a contratilidade das tubas uterinas reduzindo o transporte ovular, altera o endométrio dificultando a nidação e aumenta a viscosidade do muco cervical de forma a evitar a penetração dos espermatozoides (MACGREGOR, 2017; CASADO-ESPADA et al., 2019; DUARTE et al., 2019). Os contraceptivos hormonais produzem ciclos anovulatórios onde as modificações endometriais são pequenas. Na fase proliferativa, o endométrio se desenvolve regularmente, mas como não ocorre ovulação o endométrio não segue para a fase lútea (VERMA; CWIAK; KAUNITZ, 2021).

A escolha do contraceptivo ideal à usuária está centrada nos efeitos secundários dos hormônios e não mais na sua eficácia contraceptiva, o qual está bem definida. O clínico deverá ponderar a escolha da mulher, as características de cada método, fatores individuais e situacionais relacionados à usuária. Adicionalmente, as características dos anticoncepcionais como efeitos secundários, aceitabilidade, disponibilidade, facilidade de uso e reversibilidade deverão ser avaliadas (BRASIL, 2002).

As reações adversas devem ser monitoradas no acompanhamento de usuárias de anticoncepcionais, pois muitas vezes são motivo para abandono do tratamento contraceptivo ocasionando gravidez não planejada. Muitas vezes para contornar situações adversas ou mesmo para se beneficiar de certas ações hormonais, uma mudança na dose ou no tipo de anticoncepcional deve ser considerada.

A composição hormonal é que vai determinar possíveis benefícios não contraceptivos ou potenciais riscos às usuárias. As respostas individuais aos hormônios nem sempre serão as mesmas, mas certos efeitos são bem definidos e a escolha por uma

formulação específica e o tipo de progestagênio pode fazer diferença. Desta forma, os principais fatores a serem analisados no momento da prescrição são presença de estrógenos na formulação e qual a progestina contida no contraceptivo. A seguir estão descritas as principais características intrínsecas dos hormônios contidos nos contraceptivos hormonais disponíveis atualmente no Brasil.

4. ESTRÓGENOS

Fisiologicamente, os estrogênios são produzidos principalmente pelos ovários, pela placenta durante a gestação e, em menor grau, pelo córtex adrenal e por tecidos periféricos por meio da aromatização de andrógenos. Os principais estrogênios naturais são a estrona, o estriol e o estradiol. Modificações estruturais nesses hormônios permitiram o desenvolvimento de derivados sintéticos ou semissintéticos com maior estabilidade metabólica e melhor perfil farmacocinético (CIPRIANI et al., 2020). Atualmente, os componentes estrogênicos presentes nos contraceptivos combinados disponíveis no Brasil são o etinilestradiol, o estetrol, o valerato de estradiol, o enantato de estradiol e o cipionato de estradiol.

Os estrogênios exercem efeitos importantes sobre o metabolismo lipídico, podendo reduzir o colesterol total e o LDL-colesterol e aumentar o HDL-colesterol, efeitos tradicionalmente associados a possível proteção vascular. A redução das concentrações de LDL-colesterol circulante está relacionada à diminuição da deposição lipídica na parede vascular e, consequentemente, ao menor risco de aterosclerose coronariana. O estrogênio também exerce ação vasodilatadora sobre o endotélio por estimular a síntese de óxido nítrico, contribuindo para a manutenção da função vascular adequada (ARAUJO et al., 2016). No metabolismo glicídico e lipídico, pode ocorrer discreto aumento da glicemia e dos triglicerídeos, especialmente com o uso de estrogênios sintéticos (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).

O Etinilestradiol produz alterações no sistema de coagulação ao estimular a síntese hepática de fatores pró-coagulantes, o que pode culminar em aumento da geração de trombina. O aumento dos fatores de coagulação e a redução de anticoagulantes naturais, como proteína S e antitrombina, resultam em um efeito pró-coagulante discreto (CIPRIANI et al., 2020; POLI et al., 2009). O risco de tromboembolismo venoso (TEV) está relacionado principalmente à dose de estrogênio utilizada; doses maiores que 50 µg de etinilestradiol estão associadas a aumento aproximado de duas vezes no risco de TEV. As preparações disponíveis atualmente contêm doses iguais ou inferiores a 35 µg de etinilestradiol, sendo consideradas seguras para pacientes sem fatores de risco (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Entretanto, eventos trombóticos venosos não dependem exclusivamente da dose de estrogênio, sendo também influenciados pelo tipo de progestina presente na formulação. Contraceptivos combinados contendo progestinas de terceira geração (Gestodeno e Desogestrel) estão associados a risco aproximadamente duas vezes maior de TEV quando comparados aos que contêm progestinas de segunda geração, como o Levonorgestrel (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011; VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007). Formulações contendo estrogênios naturais ou semissintéticos, como o Valerato de estradiol e o Cipionato de estradiol, tendem a produzir menor impacto sobre parâmetros hemostáticos quando comparadas às formulações contendo etinilestradiol (CIPRIANI et al., 2020; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Estrogênios exógenos na circulação sanguínea podem estimular a produção hepática de angiotensinogênio, ativando o sistema renina–angiotensina–aldosterona e promovendo retenção de sódio e água. O etinilestradiol pode causar pequenas elevações da pressão arterial, mesmo em baixas doses; entretanto, em mulheres saudáveis essas alterações geralmente não apresentam repercussão clínica significativa. Mulheres com hipertensão arterial podem optar por contraceptivos contendo apenas progestágeno ou por formulações combinadas que utilizem progestinas com atividade antimineralocorticoide, capazes de atenuar parcialmente esse efeito (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Os efeitos colaterais dos anticoncepcionais contendo estrógenos e progestinas resultam da interação entre ambos os componentes hormonais, que podem atuar de forma sinérgica ou antagônica. Entre os efeitos adversos associados principalmente ao componente estrogênico destacam-se náuseas, mastalgia e aumento do volume mamário, retenção de líquidos, ganho ponderal cíclico, leucorreia e telangiectasias. Eventos adversos raros, porém, potencialmente graves, incluem complicações tromboembólicas, acidente vascular cerebral (AVC) e tumores hepáticos benignos, como o adenoma hepatocelular (MACGREGOR, 2017; POLI et al., 2009).

5. PROGESTÓGENOS

A progesterona é o único progestágeno natural, produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação, pela placenta durante a gestação, pelas adrenais e pelo sistema nervoso. As progestinas são hormônios sintéticos derivados da progesterona ou da testosterona que tentam mimetizar o efeito da progesterona (ARAUJO et al., 2016; VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). Estas substâncias interagem com diferentes receptores esteroides podendo apresentar propriedades progestogênica, antigonadotrópica, estrogênicas, antiestrogênicas, androgênicas, antiandrogênica, glicocorticoide ou antimineralocorticóide. As progestinas são classificadas de acordo com a origem e gerações, conforme mostra o Quadro 1. Já o Quadro 2 apresenta um comparativo das ações farmacológicas das atuais progestinas usadas em contraceptivos hormonais disponíveis comercialmente no Brasil.

As atividades progestogênica e antigonadotrófica são responsáveis pelo efeito contraceptivo, através da inibição da secreção de GnRH, FSH e LH. A supressão da liberação de gonadotrofinas não permite que ocorra a ovulação, diminui a contratilidade das tubas uterinas reduzindo o transporte ovular, altera o endométrio dificultando a nidação e aumenta a viscosidade do muco cervical de forma a evitar a penetração dos espermatozoides (CASADO-ESPADA et al., 2019; REGIDOR, 2018). Além de ações progestagênicas e antigonadotróficas, todas as progestinas apresentam também capacidade antiestrogênica com efeito de regulação negativa sobre os receptores estrogênicos (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). O Quadro 3 apresenta a relevância clínica dos efeitos farmacológicos secundários das progestinas.

Quadro 1 – Classificação das progestinas utilizadas em contraceptivos hormonais segundo origem química e geração.

ORIGEM		GERAÇÃO	PROGESTINA
Progesterona	17α-OH progesterona (pregnanas)	Primeira	Acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona e acetato de ciproterona.
		Segunda	acetofenido de diidroxiprogesterona*
	19-Norprogesterona (norpregnanas)	Quarta	Nomegestrol
Testosterona	19-nortestosterona (estranas)	Primeira	Noretisterona
	19-nortestosterona (gonanas)	Segunda	Levonorgestrel
		Terceira	Desogestrel e gestodeno.
		Quarta	Dienogeste e Norelgestromina**
Análogo da Espironolactona		Quarta	Drospirenona

*Sinônimo: Algestona Acetofenida; **Metabólito ativo do norgestimato.

Fonte: Adaptado de VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011; REGIDOR, 2018.

Quadro 2 – Perfil farmacológico comparativo das progestinas utilizadas em contraceptivos hormonais.

PROGESTINA / AÇÃO	Progestogênica	Antigonadotrófica	Androgênica	Antiandrogênica	Glicocorticoide	Antimineralocorticoide
Acetato de Ciproterona	+	+	-	++	+	-
Acetato de Clormadinona	+	+	-	+	+	-
ADHP**	+	+	-	±	-	±
AMP*	+	+	±	-	+	-
Desogestrel	+	+	-	-	-	-
Dienogeste	+	+	-	+	-	-
Drospirenona	+	+	-	+	-	+
Gestodeno	+	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	-	-
Nomegestrol	+	+	-	±	-	-
Noretisterona	+	+	+	-	-	-
Norgestimato/Norelgestromina	+	+	±	-	-	-

*AMP: Acetato de Medroxiprogesterona; ** ADHP: Acetofenido de Diidroxiprogesterona (Algestona Acetofenida).

Fonte: Adaptado de Regidor; Schindler, 2017.

Quadro 3 - Relevância clínica dos efeitos farmacológicos secundários das progestinas.

Atividade farmacológica	Principais progestinas	Relevância clínica
Antiandrogênica	ADHP**; Ciproterona; Clormadinona; Dienogeste; Drospirenona; Nomegestrol	Podem atuar por antagonismo do receptor de androgênio ou por inibição da enzima 5-alfa-redutase, reduzindo a conversão da testosterona em diidrotestosterona. Esse mecanismo contribui para melhora de manifestações de hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo e seborreia. O acetato de ciproterona apresenta potente atividade antiandrogênica e está associado a maior risco trombogênico quando utilizado em contraceptivos hormonais combinados (CIPRIANI et al., 2020; REGIDOR, 2018; FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).
Androgênica	Noretisterona; Levonorgestrel; Gestodeno; Desogestrel; Norelgestromina***	Progestinas derivadas da 19-nortestosterona podem apresentar atividade androgênica em diferentes intensidades. Esse efeito pode influenciar negativamente o metabolismo lipídico, promovendo aumento do colesterol total e LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol. Também pode ocorrer aumento da resistência insulínica. Progestinas com maior atividade androgênica, como o levonorgestrel, têm sido associadas a menor risco de TEV quando comparadas a progestinas menos androgênicas (POLI et al., 2009; SERFATY, 2019).
Glicocorticoide	Ciproterona; Clormadinona; AMP*; Gestodeno	Algumas progestinas apresentam afinidade pelo receptor glicocorticoide, podendo exercer efeitos anti-inflamatórios e metabólicos. Entre os efeitos descritos estão retenção de sódio, modulação da resposta inflamatória e possíveis impactos sobre o metabolismo ósseo por redução da atividade osteoblástica. Também podem ocorrer alterações hemostáticas e da função endotelial (GERMISHUYS, 2019; REGIDOR, 2018; AFRICANDER; VERHOOD; HAPGOOD, 2011; ZERR-FOUINEAU et al., 2007).
Antimineralocorticoide	ADHP**; Drospirenona	Reduzem a reabsorção renal de sódio e água, promovendo discreto efeito diurético. Esse mecanismo pode diminuir retenção hídrica e sintomas como edema, mastalgia e sensação de ganho de peso. A menor retenção de líquidos também pode reduzir a probabilidade de hipertensão arterial associada ao uso de contraceptivos hormonais (POLI et al., 2009; REGIDOR, 2018).

*AMP: Acetato de Medroxiprogesterona; ** ADHP: Acetofenido de Diidroxiprogesterona (Algestona Acetofenida); ***Metabólito ativo do norgestimato.

6. ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS

Anticoncepcionais combinados (AC) são formulações que associam etinilestradiol ou estradiol com diferentes tipos de progestógenos. As progestinas são responsáveis por impedir a ovulação e os estrogênios são responsáveis pelo sangramento de retirada, ou seja, regular o ciclo e tornar o sangramento previsível. Métodos exclusivamente de progestagênios podem causar alterações no sangramento menstrual (REGIDOR, 2018).

Os AC podem ser encontrados nas formas farmacêuticas pílulas de uso oral, comprimidos vaginais, anel vaginal, adesivo transdérmico e injetável mensal. Os Quadros 4 e 5 apresentam os anticoncepcionais combinados contendo etinilestradiol e estradiol disponíveis no Brasil, respectivamente.

Quadro 3: Anticoncepcionais combinados contendo etinilestradiol (EE) disponíveis no Brasil.

EE (µG)	PROGESTOGÊNIO / DOSE (MG)		UNIDADES	NOMES COMERCIAIS
COMPRIMIDO ORAL				
30	Clormadinona	2	21 CPR	Aixa, Belara, Genérico.
20	Levonorgestrel	0,10	21	Level, Miranova.
30	Levonorgestrel	0,15	21	Nordette, Ciclo 21, Microvlar, Gestrelan, Nociclin, Ciclofemme, Genérico.
50	Levonorgestrel	0,15	21	Neovlar, Evanor.
20	Desogestrel	0,15	21	Mercilon, Malu, Minian, Primera 20, Femina, Genérico.
30	Desogestrel	0,15	21	Microdiol, Primera 30, Genérico.
15	Gestodeno	0,06	28	Adoless, Minima, Tantin, Tamisa 15.
15	Gestodeno	0,06	24	Minesse, Alexa, Lizzy, Mirelle, Siblima, Genérico.
20	Gestodeno	0,075	21	Femiane, Allestra 20, Diminut, Ginesse, Harmonet, Micropil, Previane, Tamisa 20, Genérico.
30	Gestodeno	0,075	21	Minulet, Allestra 30, Fertnon, Gynera, Prevyasm, Tamisa 30, Genérico.
30	Gestodeno	0,075	28	Gestinol, Genérico.
20	Drospirenona	3	24	Yaz, Diva 20, Iumi, Molièri 20, Niki, Genérico.
20	Drospirenona	3	28	Elani 28, Genérico.
30	Drospirenona	3	21	Dalyne, Diva, Elani Ciclo, Elô, Liara, Lyllas, Molièri 30, Yang 30, Yasmin, Genérico.
30	Drospirenona	3	28	Elani 28
35	Acetato De Ciproterona	2	21	Diane 35, Artemidia 35, Diclin, Ferane 35, Lydian, Repopil 35, Selene, Tess, Genérico.
40 30	Desogestrel	0,025 0,125	7 22	Gracial
20/0/0	Desogestrel	0,150/0/0	21/5/2	Mercilon Conti
30/40/30	Levonorgestrel	0,05/0,075/0,125	6/5/10	Triquilar
50/75/125/50	Levonorgestrel	0,03/0,04/0,03/0,03	6/5/10/7	Levordiol
30/10	Levonorgestrel	0,150/0	84/7	Seasonique
COMPRIMIDO VAGINAL				
50	Levonorgestrel	0,25	21 CPR	Lovelle
ANEL VAGINAL				
2700	Etonogestrel	11,7	1 anel vaginal	Nuvaring
ADESIVO TRANSDÉRMICO				
600	Norelgestromina	6	3 adesivos	Evra

Fonte: Bulário Anvisa, 2026.

Quadro 4 - Anticoncepcionais combinados contendo estradiol disponíveis no Brasil.

ESTRÓGENO	PROGESTOGÊNIO	UNIDADES	NOMES COMERCIAIS
COMPRIMIDO ORAL			
Valerato de estradiol (0/2/3/0/0 mg)	Dienogeste (3/2/2/1/0 mg)	2/5/17/2/2	Qlaira
Estetrol (15/0 mg)	Drospirenona (3/0 mg)	24/4	Nextela
Estradiol (2,5/0 mg)	Nomegestrol (1,5/0 mg)	24/4	Stezza
INJETÁVEL MENSAL			
Enantato de estradiol 10 mg/mL	Algestona acetofenida 150 mg/mL	1 ampola	Aldijet, Ciclovular, Dáiva, Preg-less, Pregnolan, Genérico.
Cipionato de estradiol 5 mg/0,5 mL	Acetato de medroxiprogesterona 25 mg/0,5 mL	1 ampola	Cyclofemina, Depomês.
Valerato de estradiol 5 mg/mL	Enantato de noretisterona 50 mg/mL	1 ampola	Mesigyna, Noregyna, Genérico.

Fonte: Bulário Anvisa, 2026.

A administração de anticoncepcionais combinados bloqueia a produção de hormônios ovarianos, suprimindo o crescimento endometrial. Entretanto, ainda ocorre um discreto desenvolvimento do endométrio em decorrência da presença de etinilestradiol. A retirada desse hormônio durante o intervalo do contraceptivo combinado provoca a descamação endometrial. O sangramento uterino, nesse contexto, tende a ser previsível e de menor duração. No entanto, concentrações muito baixas de estrogênios podem não estimular adequadamente o endométrio, favorecendo, ao longo do tempo, o predomínio do efeito progestogênico, que leva à atrofia endometrial. Dessa forma, pílulas contendo 15 µg de etinilestradiol frequentemente não induzem sangramento de retirada (LUBIANCA; WANNMACHER, 2012).

As principais contraindicações à contracepção hormonal combinada incluem lactação, presença de múltiplos fatores de risco cardiovascular (como obesidade, tabagismo e idade avançada), fatores de risco para tromboembolismo venoso (como trombofilia, histórico familiar, imobilização prolongada e trombose venosa profunda em tratamento com anticoagulantes) e fatores de risco arterial específicos, como hipertensão, enxaqueca com aura, doença cardíaca valvar e histórico de doença cardíaca isquêmica (MACGREGOR, 2017; REGIDOR, 2018; JEWSON; PUROHIT; LUMSDEN, 2020).

Entre os benefícios dos contraceptivos combinados destacam-se a regulação do ciclo menstrual, a redução da dismenorreia, a melhora dos sintomas da síndrome pré-menstrual (SPM), a diminuição do fluxo menstrual intenso e a redução de episódios de sangramento de escape. A utilização de progestinas com propriedades antiandrogênicas, por meio de diferentes mecanismos hormonais, pode contribuir para a melhora da acne e do hirsutismo em usuárias (LUBIANCA; WANNMACHER, 2012). Pacientes com hipercolesterolemia também podem se beneficiar dos efeitos dos estrogênios, que reduzem o colesterol total e o LDL-colesterol e aumentam o HDL-colesterol. Nesses casos, progestinas como desogestrel e drospirenona podem ser preferíveis por promoverem aumento do HDL, enquanto gestodeno ou norgestimato podem contribuir para redução do LDL (TURNER; DONELAN; KILEY, 2019). Além disso, o uso de contraceptivos

combinados está associado à redução do risco de câncer de endométrio, ovário e cólon (LUBIANCA; WANNMACHER, 2012).

Comprimidos orais

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) podem apresentar doses hormonais fixas ao longo do ciclo (monofásicos) ou doses variáveis (bifásicos e trifásicos). Contudo, os esquemas bifásicos e trifásicos não demonstram vantagens significativas em relação aos monofásicos (WANNMACHER, 2006). Os AOCs constituem um método contraceptivo temporário e reversível, amplamente acessível e de fácil utilização. Entre as principais desvantagens destacam-se a possibilidade de esquecimento e a redução da eficácia em situações de vômito ou diarreia. A eficácia contraceptiva pode ser comprometida quando ocorre vômito até duas horas após a ingestão do comprimido ou diarreia intensa por período superior a 24 horas.

Comprimido vaginal

Os comprimidos vaginais contendo levonorgestrel 250 µg e etinilestradiol 50 µg devem ser inseridos na vagina diariamente, preferencialmente no mesmo horário. As concentrações plasmáticas máximas de ambos os hormônios são atingidas aproximadamente quatro horas após a administração. Ao término da cartela de 21 comprimidos, recomenda-se um intervalo de sete dias, período em que ocorre o sangramento por privação hormonal (**ANVISA, 2026**).

A via vaginal evita o metabolismo de primeira passagem hepática, o que resulta em menores alterações no metabolismo lipídico e nas apolipoproteínas, podendo representar menor risco cardiovascular (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018; HERTER; ACCETTA, 2001). Além disso, essa via tende a produzir menos efeitos adversos gastrointestinais e menores picos plasmáticos hormonais, o que melhora a tolerabilidade, especialmente em adolescentes e em usuárias mais suscetíveis a náuseas associadas aos contraceptivos orais (ANVISA, 2026).

Anel vaginal

O anel vaginal libera diariamente aproximadamente 15 µg de etinilestradiol e 120 µg de etonogestrel (metabólito ativo do desogestrel), que são absorvidos pela mucosa vaginal (VERMA; CWIAK; KAUNITZ, 2021; WANNMACHER, 2006). Ao evitar a absorção gastrointestinal e o metabolismo hepático de primeira passagem, essa via permite o uso de doses hormonais menores e promove concentrações plasmáticas mais estáveis (CASADO-ESPADA et al., 2019; CIPRIANI et al., 2020).

O anel de silicone deve ser inserido pela própria usuária e mantido na vagina por três semanas, seguido de uma semana de intervalo. Após a inserção, as concentrações séricas hormonais aumentam gradualmente até atingir um platô, que se mantém por cerca de 21 dias. Entre as principais vantagens destaca-se o menor risco de esquecimento. Como desvantagem, o anel não deve permanecer fora da vagina por mais de três horas, pois isso pode comprometer sua eficácia contraceptiva.

Adesivo transdérmico

O adesivo transdérmico libera aproximadamente 150 µg de norelgestromina (metabólito ativo do norgestimato) e 20 µg de etinilestradiol por dia na circulação sistêmica (VERMA; CWIAK; KAUNITZ, 2021; WANNMACHER, 2006). Em comparação aos contraceptivos orais, essa via proporciona concentrações plasmáticas hormonais mais

estáveis, uma vez que evita o metabolismo hepático de primeira passagem e a degradação por enzimas gastrointestinais (CASADO-ESPADA et al., 2019).

O adesivo pode ser aplicado nas nádegas, na parte superior do braço, no abdômen inferior ou na região superior do tronco, evitando-se a área das mamas. Um novo adesivo deve ser aplicado semanalmente durante três semanas consecutivas, seguido de uma semana de intervalo. Após a aplicação, os níveis hormonais aumentam gradualmente nas primeiras 48 a 72 horas até atingir um platô, que se mantém por cerca de 21 dias (CASADO-ESPADA et al., 2019).

A principal vantagem desse método é o menor risco de esquecimento. Além disso, como as concentrações hormonais permanecem relativamente estáveis, atrasos de até dois dias na troca do adesivo geralmente não comprometem sua eficácia contraceptiva. Entretanto, o descolamento do adesivo pode reduzir sua efetividade (VERMA; CWIAK; KAUNITZ, 2021; WANNMACHER, 2006).

Injetável mensal

Os contraceptivos combinados injetáveis apresentam baixo risco de esquecimento, sendo uma alternativa interessante para mulheres com dificuldades de adesão ao uso diário de comprimidos ou com transtornos mentais. Além disso, podem beneficiar usuárias que apresentam desconforto gastrointestinal associado aos contraceptivos orais. A administração intramuscular também evita o metabolismo hepático de primeira passagem (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018).

Esses contraceptivos contêm sais de estradiol, análogos aos estrogênios fisiológicos, que, quando comparados ao etinilestradiol, apresentam menor impacto sobre a pressão arterial, a hemostasia, a coagulação e o metabolismo de carboidratos e lipídeos (ANVISA, 2026).

7. ANTICONCEPCIONAIS ORAIS SOMENTE COM PROGESTAGÊNIOS

Os contraceptivos contendo apenas progestágenos exercem seus efeitos contraceptivos por diferentes mecanismos. Entre eles destacam-se o espessamento do muco cervical, que dificulta a passagem dos espermatozoides, a atrofia endometrial, que gera um ambiente desfavorável à nidação, e a supressão da ovulação, que pode ocorrer de forma variável dependendo do tipo de progestágeno, da dose utilizada e da via de administração. Em alguns métodos, como implantes e contraceptivos injetáveis, a inibição da ovulação ocorre de forma mais consistente, enquanto nas minipílulas tradicionais esse efeito pode não ocorrer em todos os ciclos ovulatórios. Alterações na motilidade das tubas uterinas também podem ocorrer, podendo interferir no transporte dos gametas, embora esse mecanismo seja considerado secundário (MACGREGOR, 2017; CIPRIANI et al., 2020; ARAUJO et al., 2016). O **Quadro 6** apresenta as formulações de anticoncepcionais contendo apenas progestagênios que atualmente possuem registro ativo para comercialização no Brasil.

Os anticoncepcionais contendo apenas progestagênios são indicados principalmente para mulheres que apresentam contraindicação ao uso de estrogênios e durante o período de amamentação, uma vez que não interferem de forma significativa na produção de leite (MACGREGOR, 2017; ARAUJO et al., 2016). Alguns progestagênios também podem ser utilizados em esquemas específicos de anticoncepção de emergência,

como o levonorgestrel em dose elevada, porém esse regime difere do uso rotineiro dos contraceptivos contendo apenas progestagênios.

Além do efeito contraceptivo, esses medicamentos reduzem a atividade proliferativa do endométrio e diminuem a síntese de prostaglandinas no tecido endometrial. Essas ações podem trazer benefícios para pacientes com endometriose e contribuir para a melhora de sintomas menstruais, como a redução da frequência e da intensidade do sangramento uterino e da dismenorreia. O uso contínuo de progestagênios também pode reduzir a intensidade da enxaqueca menstrual (REGIDOR, 2018).

O efeito adverso mais frequentemente relatado com o uso contínuo de progestagênios é o sangramento uterino irregular, sendo também uma das principais causas de descontinuação do método. Outros efeitos relevantes incluem alterações de humor, sintomas depressivos, dispareunia e ganho de peso (MACGREGOR, 2017; REGIDOR, 2018). Além disso, alguns progestagênios podem apresentar atividade androgênica, o que pode ocasionar manifestações como acne, hirsutismo e outros efeitos associados a essa propriedade farmacológica (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).As principais contraindicações ao uso de contraceptivos contendo apenas progestagênio incluem suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer de mama (MACGREGOR, 2017), doença hepática ativa, presença de tumores hepáticos benignos ou malignos e sangramento vaginal anormal de causa não diagnosticada (REGIDOR, 2018).

Quadro 6 - Anticoncepcionais somente com progestagênios disponíveis no Brasil.

Progestogênio	Apresentação	Nomes Comerciais
Comprimidos de uso oral		
Desogestrel	0,075 mg (28 cpr)	Araceli, Cerazette, Juliet, Kelly, Nactali, Genérico.
Drospirenona	4 mg	Slinda, Ammy
Noretisterona	0,350 mg (35 cpr)	Norestin, Genérico.
Injetáveis de uso trimestral		
Acetato de medroxiprogesterona	150 mg (1 ampola)	Contracep, Demedrox, Depo-Provera 150
Contraceptivos de emergência		
Levonorgestrel	0,75 mg (2 cpr)	Dia D
	1,5 mg (1 cpr)	Hora H Uno, Neodia, Posov, Postinor Uno, Pozato Uni, Genérico

Fonte: Bulário Anvisa, 2026.

Minipílulas

Os progestógenos utilizados isoladamente incluem a noretisterona (noretindrona) e o desogestrel, hormônios que apresentam meia-vida curta, o que faz com que a eficácia contraceptiva possa ser reduzida quando há atraso significativo na administração do comprimido. Dessa forma, esses anticoncepcionais devem ser administrados diariamente e, preferencialmente, sempre no mesmo horário. Nas formulações tradicionais, atrasos superiores a aproximadamente três horas podem comprometer a eficácia contraceptiva, enquanto formulações contendo desogestrel apresentam uma margem de atraso um pouco maior. As minipílulas podem causar alterações no fluxo menstrual e amenorreia, uma vez que não contêm estrogênio em sua formulação (**CIPRIANI et al., 2020**).

Pílula do dia seguinte

A contracepção de emergência é um método indicado para situações específicas, principalmente após relação sexual desprotegida, falha presumida de outro método contraceptivo ou em casos de violência sexual (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018).

As pílulas do dia seguinte, também chamadas de contraceptivos de emergência, contêm apenas progestágeno em dose elevada (1,5 mg de levonorgestrel), não sendo apropriadas para uso rotineiro. Seu principal mecanismo de ação está relacionado ao atraso ou inibição da ovulação quando administradas antes da liberação do óvulo, não apresentando efeito após a implantação do embrião. A eficácia do método depende do intervalo entre a relação sexual e sua administração. Quando utilizado até 72 horas após o coito, apresenta eficácia estimada entre 90 e 98% (REGIDOR, 2018).

O uso desse método hormonal pode provocar irregularidade temporária do ciclo menstrual até que os processos fisiológicos retornem ao padrão habitual. Entre os efeitos adversos mais frequentes estão náuseas e vômitos, razão pela qual pode ser recomendada a administração de antiemético cerca de 30 minutos antes da ingestão do medicamento. Caso ocorra vômito dentro de três a quatro horas após a administração, a dose deve ser repetida (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018).

Injetável trimestral

Os contraceptivos injetáveis são administrados por via intramuscular profunda, geralmente nos músculos glúteo ou deltoide, em intervalos de 12 a no máximo 13 semanas. A duração prolongada de ação reduz o risco de esquecimento. Esse método promove supressão consistente da ovulação por meio da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, além de provocar espessamento do muco cervical e alterações endometriais. A amenorreia ocorre em grande parte das usuárias, podendo representar uma alternativa para mulheres que apresentam fluxo menstrual intenso (CIPRIANI et al., 2020).

As formulações injetáveis também podem ser indicadas para mulheres com transtornos mentais ou dificuldades de adesão a métodos de uso diário. A via intramuscular apresenta ainda a vantagem de evitar o metabolismo hepático de primeira passagem (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018).

8. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com o avanço das pesquisas clínicas, as concentrações hormonais presentes nos contraceptivos foram progressivamente reduzidas com o objetivo de minimizar efeitos adversos sem comprometer a eficácia contraceptiva. Entretanto, essas menores concentrações tornam os contraceptivos mais suscetíveis a interações medicamentosas que possam alterar sua biodisponibilidade. Assim, mulheres em tratamento com medicamentos que reduzem as concentrações plasmáticas dos hormônios devem utilizar métodos contraceptivos adicionais para evitar gestação não planejada.

Até o momento, as interações clinicamente relevantes descritas na literatura são mediadas principalmente por alterações no metabolismo dos esteroides contraceptivos (LEE, 2009). Compreender o efeito de cada medicamento sobre o metabolismo hormonal é essencial para avaliar a segurança da prescrição de contraceptivos, uma vez que essas interações podem reduzir ou aumentar as concentrações plasmáticas hormonais, levando à perda de eficácia ou ao aumento de efeitos adversos.

O etinilestradiol sofre metabolismo de fase I por hidroxilação (aproximadamente 30%) mediada por isoenzimas do citocromo P450 — principalmente CYP3A4 (principal isoenzima envolvida), com participação menor de outras isoformas, como CYP2C9 — e metabolismo de fase II por conjugação através de sulfatação e glicuronidação (LEE, 2009). Dessa forma, a administração concomitante de medicamentos que alteram a atividade dessas isoenzimas ou de enzimas conjugadoras, como sulfotransferases e glicuronosiltransferases, deve ser cuidadosamente avaliada.

As progestinas apresentam diferentes graus de participação das isoenzimas do citocromo P450 em seu metabolismo, em decorrência da diversidade estrutural dessas moléculas, derivadas da testosterona ou da progesterona. A maioria das progestinas utilizadas em contracepção hormonal é metabolizada predominantemente pela CYP3A4, incluindo levonorgestrel, desogestrel e etonogestrel (SUN et al., 2020). Além disso, os progestógenos também sofrem reações de conjugação, e a recirculação entero-hepática apresenta papel menos relevante para esses hormônios quando comparada aos estrogênios (LEE, 2009). Há poucos estudos avaliando interações farmacocinéticas envolvendo anticoncepcionais contendo apenas progestágenos. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos com contraceptivos orais combinados, os quais demonstram que o efeito de inibidores ou indutores enzimáticos sobre os progestagênios costuma ser menor do que aquele observado para o etinilestradiol (LEE, 2009).

9. INDUÇÃO DO METABOLISMO HORMONAL

Fármacos indutores enzimáticos aceleram o metabolismo dos contraceptivos hormonais, reduzindo suas concentrações plasmáticas. O efeito máximo da indução geralmente ocorre após algumas semanas de uso e pode persistir por até 28 dias após a suspensão do medicamento (FSRH, 2017/2019).

Entre os indutores do CYP3A4 destacam-se alguns antiepilépticos, como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, primidona e rufinamida (PERMANA; SUSANTI; MUHAMMAD, 2020), além de rifampicina, rifabutina, barbitúricos, griseofulvina, modafinila e bosentana. Alguns antirretrovirais com atividade indutora enzimática, como efavirenz e nevirapina, também podem aumentar o metabolismo dos esteroides contraceptivos, comprometendo a eficácia contraceptiva e podendo levar a resposta terapêutica insatisfatória no tratamento da menorragia (MACGREGOR, 2017; FSRH, 2017/2019; KARALLIEDDE et al., 2012).

Medicamentos que induzem enzimas hepáticas podem reduzir a eficácia contraceptiva. Nesses casos, recomenda-se o uso de método de barreira durante todo o tratamento e por até 28 dias após sua interrupção. Para mulheres que necessitam de uso contínuo de indutores enzimáticos, o acetato de medroxiprogesterona injetável pode ser uma alternativa, uma vez que sua eficácia contraceptiva não é significativamente reduzida por indutores enzimáticos (MACGREGOR, 2017).

10. INIBIÇÃO DO CICLO ENTERO-HEPÁTICO

Os estrogênios são absorvidos no trato gastrointestinal, alcançam a circulação sistêmica e posteriormente são metabolizados no fígado. Parte de seus metabólitos é excretada na bile e retorna ao intestino, onde pode ser reconvertida em forma ativa por hidrólise bacteriana e novamente absorvida, aumentando sua biodisponibilidade.

Embora esse mecanismo exista, evidências atuais indicam que a maioria dos antibióticos não interfere de forma clinicamente relevante na eficácia dos contraceptivos hormonais. A exceção mais bem estabelecida é a rifampicina (e outros antibióticos da classe das rifamicinas), que atuam como potentes indutores enzimáticos, reduzindo significativamente as concentrações hormonais (FSRH, 2017/2019).

Dessa forma, antibióticos de uso comum, como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas ou metronidazol, não demonstraram reduzir de forma consistente a eficácia contraceptiva, não sendo rotineiramente necessária a utilização de método adicional apenas por esse motivo.

Os metabólitos inativos da progesterona, por sua vez, apresentam menor participação do ciclo entero-hepático, o que reduz a probabilidade de interações desse tipo (DUARTE et al., 2019).

11. INIBIÇÃO DO METABOLISMO HORMONAL

Interações medicamentosas que aumentam as concentrações plasmáticas hormonais podem favorecer o surgimento de efeitos adversos. No caso dos contraceptivos combinados, concentrações elevadas de estrogênios podem atrasar o sangramento de retirada. Entre os principais inibidores clinicamente relevantes do CYP3A4 destacam-se eritromicina, claritromicina, ciclosporina, verapamil, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, atazanavir, ritonavir, tacrolimo, etoricoxibe, estatinas, fluoxetina, fluvoxamina e diltiazem (FSRH, 2017/2019; MELO, 2020).

12. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

A revisão da farmacoterapia e o acompanhamento farmacoterapêutico estão entre os serviços clínicos reconhecidos pelo Conselho Federal de Farmácia. Nesse contexto, o farmacêutico auxilia a usuária na identificação e no manejo de necessidades relacionadas aos medicamentos em uso, incluindo os contraceptivos hormonais. Durante o atendimento, o profissional avalia e orienta a usuária quanto à farmacoterapia prescrita, por meio da análise das necessidades relacionadas aos medicamentos e da identificação de possíveis problemas relacionados aos medicamentos (PRMs).

A intervenção farmacêutica é realizada após avaliação detalhada das condições de saúde da usuária, da dose hormonal do contraceptivo, da via de administração, das possíveis interações medicamentosas e da identificação de PRMs. Essa intervenção pode ocorrer diretamente com a paciente, em comunicação com o médico prescritor ou por meio de um laudo farmacêutico encaminhado ao profissional responsável. Esse documento deve conter a descrição detalhada da situação clínica da paciente e o parecer técnico do farmacêutico.

No contexto da contracepção, as intervenções farmacêuticas podem envolver aspectos relacionados à dose e composição hormonal da formulação, via de administração, indicações e contraindicações, potenciais interações medicamentosas, eventos adversos e orientações gerais de educação em saúde voltadas à saúde da mulher. O Quadro 7 apresenta um resumo das principais orientações farmacêuticas na dispensação de contraceptivos para usuárias em condições especiais de saúde.

Quadro 7 – Orientações farmacêuticas para escolha de contraceptivos em condições clínicas especiais.

Condição clínica	Método preferencial	Observações clínicas
Acne	Contraceptivos combinados com progestinas de baixa atividade androgênica	Progestinas como drospirenona, desogestrel ou norgestimato podem melhorar manifestações androgênicas.
Amamentação	Métodos somente com progestagênios	Preferir nas primeiras semanas pós-parto, pois não interferem significativamente na produção de leite.
Câncer de mama	Métodos não hormonais	Contraceptivos hormonais são contraindicados em casos atuais ou recentes da doença.
Cirrose descompensada	Métodos não hormonais	Estrogênios são contraindicados devido ao risco de agravamento da função hepática.
Diabetes	Progestagênios isolados ou combinados de baixa dose	Avaliar presença de complicações vasculares antes da prescrição de estrogênios.
Dismenorreia	Contraceptivos combinados ou progestagênios	Reduzem a produção de prostaglandinas endometriais e a intensidade da dor menstrual.
Endometriose	Progestagênios isolados ou combinados em regime contínuo	Podem reduzir a atividade proliferativa endometrial e aliviar sintomas.
Enxaqueca	Progestagênios isolados	Contraceptivos combinados devem ser evitados em casos de enxaqueca com aura.
Epilepsia	Métodos não dependentes de estrogênio ou acetato de medroxiprogesterona	Antiepilépticos indutores enzimáticos podem reduzir a eficácia de contraceptivos orais combinados.
Fluxo menstrual intenso	Contraceptivos combinados ou métodos com progestagênios	Podem reduzir o volume do sangramento menstrual.
Hipertensão controlada	Preferir progestagênios isolados	Estrogênios podem elevar a pressão arterial e aumentar o risco cardiovascular.
Hipertensão não controlada	Métodos somente com progestagênios ou não hormonais	Evitar contraceptivos combinados contendo estrogênio.
Hipertrigliceridemia	Progestagênios isolados	Estrogênios podem aumentar níveis de triglicerídeos.
Hipercolesterolemia	Contraceptivos combinados com progestinas de perfil metabólico favorável	Estrogênios tendem a aumentar HDL e reduzir LDL.
Hipotireoidismo	Qualquer método hormonal	Pacientes em uso de levotiroxina podem necessitar ajuste de dose devido ao aumento de TBG induzido por estrogênios.
Hirsutismo	Contraceptivos combinados com progestinas antiandrogênicas	Podem reduzir manifestações clínicas de hiperandrogenismo.
HIV	Métodos não afetados por interações medicamentosas	Antirretrovirais podem reduzir níveis hormonais de contraceptivos combinados.
Idade >35 anos	Avaliar fatores de risco associados	Contraceptivos combinados devem ser evitados em mulheres fumantes ou com risco cardiovascular.
Propensão a esquecimento	Métodos de longa duração ou menor dependência do usuário	Adesivo transdérmico, anel vaginal ou contraceptivos injetáveis podem melhorar adesão.
Risco cardiovascular	Progestagênios isolados ou métodos não hormonais	Evitar contraceptivos contendo estrogênio.
Risco de tromboembolismo	Progestagênios isolados	Contraceptivos combinados aumentam o risco tromboembólico.
Mulher saudável, não fumante (<35 anos)	Contraceptivos combinados	Podem ser utilizados sem restrições clínicas relevantes.
Sangramento de escape	Ajuste do contraceptivo hormonal	Pode ser necessário modificar dose hormonal ou tipo de progestina.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticoncepcionais hormonais constituem uma das estratégias mais eficazes para a prevenção da gravidez, representando importante ferramenta para o planejamento reprodutivo e para a promoção da saúde da mulher. Ao longo deste capítulo, foram apresentados os principais aspectos relacionados à fisiologia do ciclo hormonal feminino, aos mecanismos de ação dos contraceptivos hormonais e às características farmacológicas dos diferentes estrogênios e progestagênios presentes nas formulações atualmente disponíveis. A compreensão desses mecanismos é fundamental para a seleção adequada do método contraceptivo, bem como para a avaliação dos possíveis benefícios e riscos associados ao uso desses medicamentos.

Além de sua função contraceptiva, os anticoncepcionais hormonais podem proporcionar benefícios clínicos adicionais, como a regulação do ciclo menstrual, a redução da dismenorreia, a melhora de manifestações hiperandrogênicas e o auxílio no manejo de condições ginecológicas, como a endometriose. Entretanto, seu uso também pode estar associado à ocorrência de efeitos adversos, alterações metabólicas e, em determinadas situações, ao aumento do risco de eventos tromboembólicos. Dessa forma, a escolha do método contraceptivo deve considerar as características individuais da mulher, incluindo histórico clínico, presença de comorbidades e fatores de risco, com o objetivo de garantir maior segurança e eficácia terapêutica.

Nesse contexto, o cuidado farmacêutico desempenha papel fundamental no acompanhamento das usuárias de anticoncepcionais hormonais. A atuação do farmacêutico clínico envolve a análise da prescrição, a identificação de possíveis contraindicações, interações medicamentosas e fatores de risco, além da orientação adequada quanto ao uso correto do medicamento e ao reconhecimento de sinais e sintomas relacionados a possíveis reações adversas. Assim, a integração entre conhecimento farmacológico, avaliação clínica e educação em saúde favorece o uso racional dos contraceptivos hormonais, contribuindo para melhores desfechos terapêuticos, maior adesão ao tratamento e fortalecimento da saúde reprodutiva das mulheres.

REFERÊNCIAS

[1] AFRICANDER, D.; VERHOOD, N.; HAPGOOD, J. P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*, v. 76, p. 636-652, 2011.

[2] ARAUJO, A. B. R. et al. Anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos e seus principais efeitos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 15, p. 75-81, 2016.

[3] BRANDT, G. P.; OLIVEIRA, A. P. R.; BURCI, L. M. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. *Revista Gestão & Saúde*, v. 18, p. 54-62, 2018.

[4] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico de medicamentos*. Brasília: ANVISA.

[5] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. *Assistência em planejamento familiar: manual técnico*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

[6] BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n. 4, p. e81-e89, 2011.

[7] CASADO-ESPADA, N. M. et al. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: a review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, p. 908, 2019.

[8] CIPRIANI, S. et al. Obesity and hormonal contraception: an overview and a clinician's practical guide. *Eating and Weight Disorders*, v. 25, p. 1129-1140, 2020.

[9] DUARTE, Y. G. et al. Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais e antibióticos: a importância da orientação. In: SILVA NETO, Benedito Rodrigues da (org.). *Alicerces e adversidades das ciências da saúde no Brasil 2*. Ponta Grossa: Atena Editora, 2019. p. 112-117.

[10] FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE (FSRH). *Clinical guidance: drug interactions with hormonal contraception*. London: FSRH, 2017. Revisado em 2019.

[11] FERREIRA, L. F.; D'AVILA, A. M. F. C.; SAFATLE, G. C. B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Femina*, v. 47, p. 426-432, 2019.

[12] GERMISHUYS, M. P. *The effects of contraceptives on the anti-oxidant status, skin parameters and anthropometric indicators in female students: a pilot study*. Bellville: Faculty of Health and Wellness Sciences, Cape Peninsula University of Technology, 2019. 178 p.

[13] HERTER, L. D.; ACCETTA, S. G. Anticoncepção e gestação na adolescência. *Jornal de Pediatria*, v. 77, p. 170-178, 2001.

[14] JEWSON, M.; PUROHIT, P.; LUMSDEN, M. A. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, v. 69, p. 62-73, 2020.

[15] KARALLIEDDE, L. et al. *Interações medicamentosas adversas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 919 p.

[16] LEE, C. Drug interactions and hormonal contraception. *Trends in Urology, Gynecology & Sexual Health*, v. 14, p. 23-26, 2009.

[17] LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. Uso racional de contraceptivos hormonais orais. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 91-102.

[18] MACGREGOR, A. Efficacy and side-effects of oral contraceptives. *Prescriber*, v. 28, p. 19-26, 2017.

[19] MELO, T. A. R. *Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais em âmbito institucional*. João Pessoa: Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, 2020.

[20] PERMANA, H.; SUSANTI, R.; MUHAMMAD, S. Selecting hormonal contraceptives in women taking antiepileptic drugs: review of literature and practical recommendations. *Andalas Obstetrics and Gynecology Journal*, v. 4, n. 2, p. 232-240, 2020.

[21] POLI, M. E. H. et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. *Femina*, v. 37, p. 459-492, 2009.

[22] REGIDOR, P. A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: present status and future developments. *Oncotarget*, v. 9, p. 34628-34638, 2018.

[23] REGIDOR, P. A.; SCHINDLER, A. E. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget*, v. 8, p. 83334-83342, 2017.

[24] SERFATY, D. Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, v. 48, p. 297-307, 2019.

[25] SUN, H. et al. Drug-drug interaction studies with oral contraceptives: pharmacokinetic/pharmacodynamic and study design considerations. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, supl. S1, p. S49-S62, 2020.

[26] TORRE, F. et al. Effects of oral contraceptives on thyroid function and vice versa. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 43, p. 1181-1188, 2020.

[27] TURNER, A. M.; DONELAN, E. A.; KILEY, J. W. Contraceptive options following gestational diabetes: current perspectives. *Open Access Journal of Contraception*, v. 10, p. 41-53, 2019.

[28] VERMA, N.; CWIAK, C.; KAUNITZ, A. M. Hormonal contraception: systemic estrogen and progestin preparations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2021. In press. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000063.

[29] VIEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L. C. O.; SÁ, M. F. S. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, p. 538-547, 2007.

[30] VIGO, F.; LUBIANCA, J. N.; CORLETA, H. E. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. *Femina*, v. 39, p. 127-137, 2011.

[31] WANNMACHER, L. Novas opções contraceptivas. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*, v. 3, n. 7, p. 1-6, 2006.

[32] ZERR-FOUINEAU, M. et al. Progestins overcome inhibition of platelet aggregation by endothelial cells by down-regulating endothelial NO synthase via glucocorticoid receptors. *FASEB Journal*, v. 21, n. 1, p. 265-273, 2007.

[33] ZHOU, S. F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Current Drug Metabolism*, v. 9, p. 310-323, 2008.

Capítulo 2

Uso seguro de medicamentos na gestação: bases para o cuidado farmacêutico

Carine Viana
Patrícia Dutra Sauzem
Cristiano Viana Silva

Resumo: O uso de medicamentos na gestação representa um dos maiores desafios da prática clínica, pois envolve simultaneamente a saúde materna e o desenvolvimento fetal. A gravidez é marcada por alterações fisiológicas, metabólicas e hormonais significativas que influenciam diretamente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos, modificando absorção, distribuição, metabolismo e excreção. O aumento do volume plasmático, da taxa de filtração glomerular, das alterações na ligação a proteínas plasmáticas, das mudanças na atividade enzimática hepática e das adaptações endócrinas pode alterar a concentração e o efeito dos medicamentos, exigindo ajustes terapêuticos individualizados. A placenta, embora exerça função protetora, não constitui barreira absoluta à passagem de substâncias químicas. A transferência placentária depende de características físico-químicas do fármaco, da presença de transportadores específicos e das condições materno-fetais. O impacto da exposição intrauterina varia conforme a dose, o período gestacional e a suscetibilidade genética. O período de maior vulnerabilidade ocorre durante a organogênese, entre a terceira e a oitava semanas de gestação, quando agentes teratogênicos podem provocar malformações estruturais. Em fases posteriores, predominam riscos de alterações funcionais, restrição de crescimento intrauterino, toxicidade orgânica e efeitos neonatais imediatos. A classificação de risco dos medicamentos evoluiu ao longo do tempo. O antigo sistema categórico da Food and Drug Administration (FDA), baseado nas categorias A, B, C, D e X, foi substituído por modelo narrativo mais detalhado. No Brasil, permanece vigente a categorização estabelecida pela ANVISA (RDC nº 770/2022), com exigência de frases de alerta específicas nas bulas. Entretanto, tais sistemas apresentam limitações importantes, não substituindo a avaliação clínica individualizada da relação risco-benefício. Diversas classes medicamentosas exigem atenção especial. Analgésicos e anti-inflamatórios devem ser utilizados conforme o trimestre gestacional; antibióticos variam amplamente quanto ao perfil de segurança; anticonvulsivantes apresentam risco teratogênico dependente do fármaco e da dose; anti-hipertensivos requerem escolha criteriosa, com contraindicação de IECA e BRA; e o tratamento do diabetes gestacional prioriza a insulinoterapia, com alternativas específicas. O manejo terapêutico deve basear-se em evidências científicas atualizadas, na menor dose eficaz e no monitoramento contínuo da gestante e do feto. A abordagem clínica na gestação exige decisão estruturada, reavaliação periódica da indicação terapêutica e integração multiprofissional quando necessário. O objetivo não é evitar tratamentos necessários, mas assegurar que sejam conduzidos de forma racional, segura e fundamentada em evidências, equilibrando proteção fetal e cuidado materno.

1. INTRODUÇÃO

A gestação constitui uma condição fisiológica singular, na qual o uso de medicamentos envolve simultaneamente dois organismos — a mãe e o feto — impondo desafios adicionais à prática clínica e à tomada de decisão terapêutica. Nesse contexto, a prescrição medicamentosa exige avaliação criteriosa dos riscos e benefícios, uma vez que intervenções destinadas à saúde materna podem repercutir direta ou indiretamente no desenvolvimento fetal.

A preocupação com a segurança do uso de medicamentos durante a gravidez ganhou destaque após a tragédia da talidomida, ocorrida nas décadas de 1950 e 1960, quando milhares de crianças nasceram com malformações congênitas associadas ao uso do fármaco por gestantes. Esse episódio evidenciou que a placenta não constitui uma barreira absoluta contra agentes químicos e que muitos fármacos conseguem atravessar a barreira placentária, alcançando a circulação fetal. Desde então, intensificaram-se os estudos sobre os potenciais efeitos adversos dos medicamentos durante a gestação e a necessidade de vigilância farmacológica nesse período (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

A gravidez é considerada uma situação de maior vulnerabilidade terapêutica, pois a exposição medicamentosa pode estar associada a desfechos adversos como aborto espontâneo, prematuridade, morte neonatal, restrição do crescimento intrauterino, efeitos tóxicos ou teratogênicos ao embrião e ao feto, além de alterações na circulação placentária que comprometem a troca de oxigênio e nutrientes. Certos medicamentos também podem interferir na atividade miometrial, favorecendo quadros de hipertonia uterina e consequente sofrimento fetal por hipóxia (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Apesar desses riscos, o uso de medicamentos durante a gestação muitas vezes é inevitável, seja pela continuidade do tratamento de doenças crônicas maternas, seja pelo surgimento de condições clínicas que necessitam intervenção farmacológica ao longo da gravidez. Destaca-se ainda que o primeiro trimestre representa o período de maior vulnerabilidade fetal, devido à organogênese. Como grande parte das gestações não é planejada, a exposição a medicamentos pode ocorrer antes mesmo do reconhecimento da gravidez, aumentando a importância de orientações e cuidados prévios à concepção e durante todo o período gestacional (LEVY, MCILROY, 2026).

Os medicamentos e as substâncias químicas são responsáveis por cerca de 2 a 3% dos defeitos congênitos. Diante desse cenário, compreender os princípios que orientam o uso seguro de medicamentos na gestação torna-se essencial para a prática clínica, visando assegurar o equilíbrio entre a proteção do desenvolvimento fetal e a manutenção da saúde materna (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

Estudos pré-clínicos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em espécies não humanas são conduzidos antes da aprovação para comercialização; no entanto, os resultados desses estudos nem sempre são preditivos do risco para humanos. Após a aprovação de um medicamento para comercialização, frequentemente faltam dados em humanos referentes à exposição intrauterina ao medicamento durante a gravidez. Portanto, a farmacovigilância pós-comercialização do uso de medicamentos durante a gravidez é de extrema importância para a detecção de efeitos teratogênicos (LEVY, MCILROY, 2026).

2. MUDANÇAS FISIOLÓGICAS E METABÓLICAS NA GESTANTE

A gestação desencadeia profundas adaptações fisiológicas destinadas a sustentar o desenvolvimento fetal e preparar o organismo materno para o parto e a lactação. Essas mudanças afetam praticamente todos os sistemas orgânicos e influenciam diretamente o comportamento dos medicamentos no organismo, modificando sua eficácia e segurança. Assim, compreender as alterações fisiológicas próprias da gravidez é fundamental para orientar o uso racional de medicamentos nesse período (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Entre as principais adaptações cardiovasculares da gestação destacam-se o aumento do volume plasmático e a expansão do volume sanguíneo materno, com incremento de 30% a 50% no débito cardíaco, elevação da frequência cardíaca e redução de 35% a 40% da resistência vascular sistêmica, resultando em discreta queda da pressão arterial e alterações eletrocardiográficas fisiológicas. Essas modificações favorecem a perfusão uteroplacentária, mas também interferem na farmacocinética e na farmacodinâmica, podendo alterar a concentração plasmática, a distribuição e a resposta a fármacos (COSTANTINE, 2014).

Durante a gestação, há aumento de cerca de 30% na demanda de oxigênio, elevação do diafragma e redução de volumes pulmonares, com aumento do volume corrente e discreta elevação da frequência respiratória. Essas adaptações favorecem maior oxigenação materno-fetal, mas também podem intensificar a absorção sistêmica de fármacos administrados por via inalatória (EKE et al., 2023).

A progesterona promove relaxamento do músculo liso gástrico, retardando o esvaziamento gástrico e alterando o tempo de trânsito intestinal, além de aumentar o pH gástrico. Essas mudanças podem modificar a absorção de fármacos orais, especialmente daqueles cuja ionização depende do pH, contudo, na maioria dos casos, a biodisponibilidade global não sofre impacto clínico significativo (COSTANTINE, 2014).

Durante a gestação, ocorre aumento significativo do tecido adiposo materno e do volume de água corporal total, decorrente da expansão do volume plasmático e do líquido extracelular. Essas alterações modificam o volume de distribuição dos fármacos: medicamentos hidrossolúveis tendem a apresentar maior diluição plasmática, podendo resultar em concentrações séricas mais baixas, enquanto fármacos lipofílicos podem se acumular no tecido adiposo, prolongando sua meia-vida e seus efeitos. Assim, a distribuição e a duração da ação medicamentosa podem ser alteradas, exigindo atenção à posologia e à monitorização clínica durante a gestação (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Durante a gestação, ocorre vasodilatação renal com aumento de 40% a 80% no fluxo plasmático renal e elevação de até 50% na taxa de filtração glomerular, reduzindo níveis séricos de creatinina, ureia e ácido úrico, além de aumentar discretamente a proteinúria. Essas alterações intensificam a depuração de fármacos eliminados por via renal, podendo diminuir suas concentrações plasmáticas e sua eficácia, especialmente em medicamentos com eliminação predominantemente renal (EKE et al., 2023).

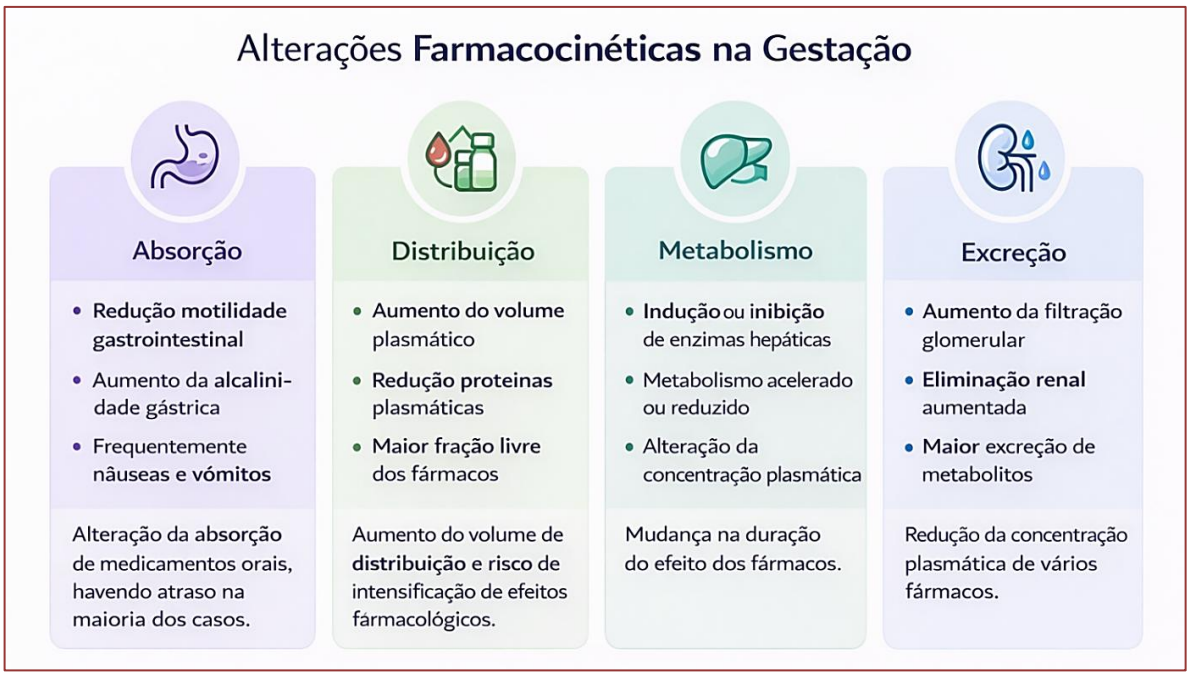
Durante a gestação, além do aumento de estrogênio e progesterona, há pico de hCG no primeiro trimestre, com elevação transitória de T4 e T3 livres e redução do TSH, aumento significativo da globulina ligadora de tiroxina, estado de resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e elevação progressiva de lipídios plasmáticos. Essas alterações podem modificar a ação de diversos fármacos, especialmente hormônios tireoidianos, antidiabéticos, anti-hipertensivos e medicamentos lipofílicos, influenciando sensibilidade

tecidual, ligação a proteínas plasmáticas e resposta clínica, o que pode demandar ajustes de dose e monitorização terapêutica individualizada para assegurar eficácia e segurança materno-fetal (EKE et al., 2023).

3. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA NA GESTAÇÃO

As alterações fisiológicas e hormonais da gravidez apresentadas repercutem nos processos farmacocinéticos — absorção, distribuição, metabolismo e excreção — e podem modificar a resposta farmacodinâmica aos medicamentos. Consequentemente, a mesma dose administrada fora da gestação pode produzir efeitos distintos durante a gravidez (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026). A Figura 1 apresenta as principais alterações na farmacocinética materna.

Figura 1 - Principais alterações na farmacocinética materna.



Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

Os hormônios gestacionais, especialmente progesterona, estrogênios e gonadotrofina coriônica humana, desempenham papel central nas adaptações maternas e influenciam a resposta aos medicamentos. A progesterona promove relaxamento da musculatura lisa, contribuindo para a redução da motilidade gastrointestinal e alterações do trato urinário. Já os estrogênios participam da expansão vascular e do aumento do volume plasmático, interferindo na distribuição e na ligação proteica de fármacos. Além disso, alterações hormonais podem modificar a sensibilidade de receptores celulares, produzindo respostas farmacodinâmicas diferentes das observadas em mulheres não grávidas, tanto em intensidade quanto em duração do efeito (COSTANTINE, 2014; PRATT, HAHN, 2025).

4. IMPACTO DOS MEDICAMENTOS NO FETO

Grande parte dos medicamentos administrados à gestante pode atravessar a placenta por difusão passiva ou por mecanismos ativos, atingindo a circulação fetal. O impacto dessa exposição depende do tipo de medicamento, da dose, do tempo e da duração da exposição, além da suscetibilidade genética materna e fetal. O período de maior vulnerabilidade ocorre durante a organogênese, principalmente entre a terceira e a oitava semanas de gestação, quando agentes teratogênicos podem causar malformações estruturais. Após esse período, a exposição pode resultar em alterações funcionais, restrição do crescimento intrauterino ou comprometimento do desenvolvimento neurológico (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Além dos efeitos teratogênicos, alguns medicamentos podem provocar toxicidade fetal, alterações hemodinâmicas, prejuízo da função placentária ou efeitos neonatais decorrentes da exposição tardia, incluindo depressão respiratória, síndrome de abstinência e distúrbios metabólicos após o nascimento. Dessa forma, o uso de medicamentos durante a gestação deve sempre considerar o momento da exposição e os potenciais riscos ao desenvolvimento fetal, equilibrando-os com a necessidade terapêutica materna (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

Desenvolvimento fetal e sensibilidade a fármacos

A resposta fetal aos medicamentos difere significativamente da observada em adultos devido à imaturidade funcional dos sistemas orgânicos. O fígado e os rins fetais apresentam capacidade limitada de metabolização e eliminação de substâncias, favorecendo o acúmulo de fármacos e metabólitos na circulação fetal e no líquido amniótico. Os tecidos em rápido processo de diferenciação celular, como sistema nervoso central, sistema cardiovascular e estruturas musculoesqueléticas, são especialmente vulneráveis a agentes químicos. Pequenas interferências durante fases críticas de desenvolvimento podem resultar em alterações estruturais ou funcionais permanentes. Outro aspecto relevante é que a susceptibilidade fetal varia não apenas conforme a idade gestacional, mas também segundo fatores genéticos, condições maternas e características placentárias, o que torna a previsão do risco individual frequentemente complexa (KENNEDY; BATAGOL, 2025).

A vulnerabilidade do concepto à exposição medicamentosa varia de forma significativa conforme a fase da gestação. A Figura 2 mostra os períodos críticos do desenvolvimento fetal e potenciais efeitos da exposição medicamentosa, sintetiza essas etapas e seus principais desfechos associados.

Figura 2 - Períodos críticos do desenvolvimento fetal e potenciais efeitos da exposição. medicamentosa.

Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

No período pré-embrionário, que se estende até a segunda semana pós-fecundação, predomina o chamado efeito "tudo ou nada". Nessa fase inicial, exposições intensas podem resultar em morte embrionária e interrupção precoce da gestação. Por outro lado, quando a agressão não compromete a viabilidade celular de forma significativa, o desenvolvimento tende a prosseguir sem sequelas estruturais permanentes (KENNEDY; BATAGOL, 2025).

O período embrionário, compreendido entre a terceira e a oitava semana, corresponde à fase de organogênese. Trata-se do intervalo de maior risco para malformações estruturais maiores, uma vez que ocorre a formação dos principais órgãos e sistemas. Interferências nesse momento podem alterar processos fundamentais de diferenciação e morfogênese, com repercussões anatômicas potencialmente irreversíveis (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

A partir da nona semana inicia-se o período fetal, caracterizado predominantemente por crescimento e maturação funcional. Nessa etapa, a exposição medicamentosa tende a estar associada mais frequentemente a alterações funcionais, restrição do crescimento intrauterino, comprometimento neurológico ou toxicidades específicas de órgãos, do que a malformações anatômicas extensas (KENNEDY; BATAGOL, 2025).

Adicionalmente, exposições ocorridas nas semanas que antecedem o parto podem produzir efeitos neonatais imediatos, sobretudo quando os medicamentos interferem na adaptação respiratória, na função neurológica ou em mecanismos metabólicos do recém-nascido.

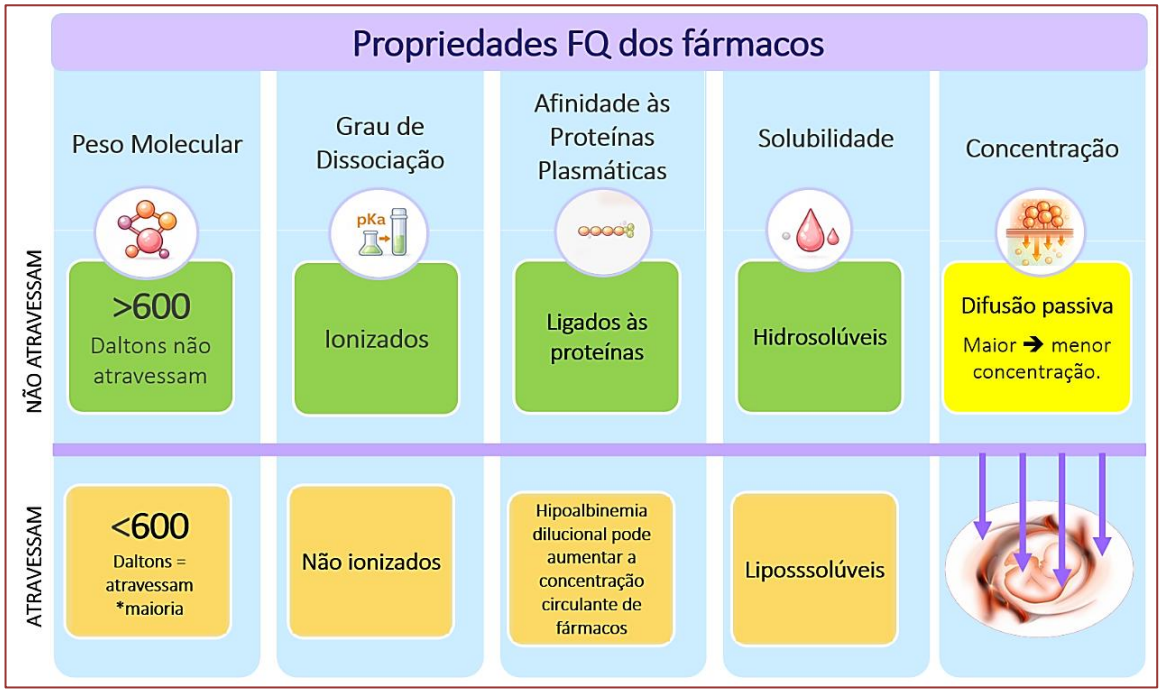
Barreiras placentares e transferência de medicamentos

Embora desempenhe papel protetor fundamental, a placenta não constitui uma barreira absoluta à passagem de substâncias químicas. A maioria dos fármacos atravessa a interface materno-fetal por difusão passiva, processo favorecido por medicamentos de baixo peso molecular, lipossolúveis e pouco ionizados. Além desse mecanismo, existem sistemas de transporte ativo que podem facilitar ou limitar a transferência de determinados compostos (JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ et al. 2025; RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

Proteínas transportadoras placentárias exercem função moduladora, atuando como mecanismos de defesa ao reduzir a exposição fetal a substâncias potencialmente tóxicas; entretanto, essa proteção é parcial e variável. Fatores como a espessura da membrana placentária, o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas maternas e suas características físico-químicas influenciam significativamente a quantidade efetivamente transferida ao feto (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Os principais determinantes envolvidos nesse processo estão sintetizados na Figura 3.

Figura 3 - Determinantes da transferência placentária.



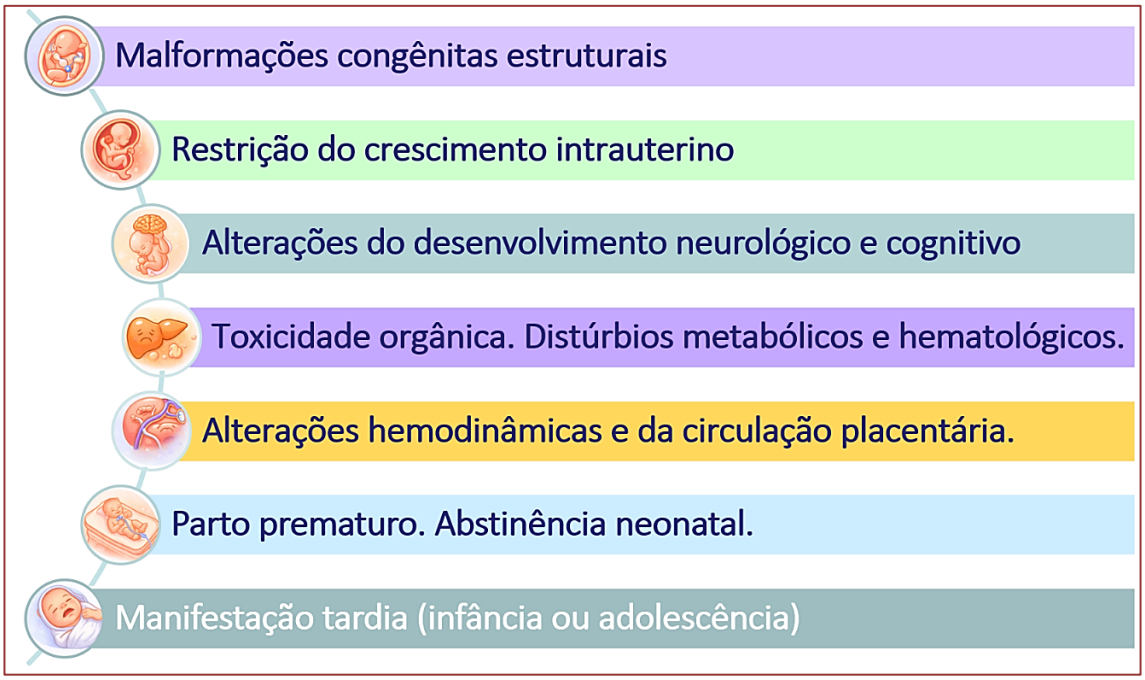
Fonte: Elaboração própria.

A transferência placentária, portanto, resulta da interação dinâmica entre propriedades farmacocinéticas do medicamento e condições fisiológicas materno-fetais. A predominância da difusão passiva explica por que fármacos lipossolúveis e com menor grau de ionização tendem a alcançar concentrações fetais mais elevadas. Contudo, a participação de transportadores específicos pode modificar esse padrão, conferindo maior complexidade ao processo. Assim, a avaliação do risco fetal não deve considerar apenas a classe terapêutica, mas também as características individuais do fármaco e o contexto clínico da gestação (JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ et al. 2025).

Efeitos adversos potenciais de medicamentos sobre o feto

Os efeitos adversos decorrentes da exposição medicamentosa durante a gestação podem manifestar-se de diferentes formas, variando conforme o período gestacional, a dose administrada, as características farmacológicas do medicamento e a suscetibilidade individual materno-fetal. Entre as possíveis repercussões estão malformações estruturais, restrição do crescimento intrauterino, alterações do desenvolvimento neurológico e cognitivo, toxicidade orgânica, alterações hemodinâmicas, parto prematuro e complicações neonatais imediatas (JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ et al. 2025). Esses desfechos estão sintetizados na Figura 4.

Figura 4 - Efeitos adversos potenciais de medicamentos sobre o feto



Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

A ocorrência e a gravidade dessas manifestações dependem da fase do desenvolvimento fetal no momento da exposição e do mecanismo de ação do fármaco envolvido. Durante o período embrionário, predominam riscos de malformações estruturais, enquanto no período fetal são mais frequentes alterações funcionais e comprometimentos do crescimento e da maturação orgânica. Além disso, alguns efeitos podem manifestar-se apenas tardiamente, durante a infância ou adolescência, particularmente quando há impacto sobre o sistema nervoso central ou sobre processos

de programação metabólica. Dessa forma, a avaliação do risco associado ao uso de medicamentos na gestação exige análise criteriosa do perfil farmacológico, do contexto clínico e do momento da exposição (JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ et al. 2025).

5. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO

A avaliação do risco de medicamentos na gestação é um dos temas mais sensíveis da farmacoterapia, pois envolve o equilíbrio entre o benefício materno e a segurança fetal. Ao longo das últimas décadas, diferentes sistemas de classificação foram desenvolvidos para orientar profissionais de saúde quanto ao uso de fármacos em mulheres grávidas. Entre os mais conhecidos estão as categorias da Food and Drug Administration (FDA), a Classificação de Briggs e diretrizes internacionais baseadas em evidências.

O sistema tradicional da FDA classificava os medicamentos em cinco categorias (A, B, C, D e X), com base em evidências de risco fetal oriundas de estudos em animais e em humanos. De forma sintética, a categoria A indicava ausência de risco demonstrado em estudos controlados em gestantes; a categoria B correspondia à ausência de evidência de risco em humanos, apesar de possíveis achados em animais; a categoria C refletia ausência de estudos adequados em humanos e/ou evidência de risco em animais; a categoria D apontava evidência positiva de risco fetal humano, embora com possível justificativa clínica em situações graves; e a categoria X representava risco fetal comprovado superior a qualquer benefício possível (KENNEDY; BATAGOL, 2025).

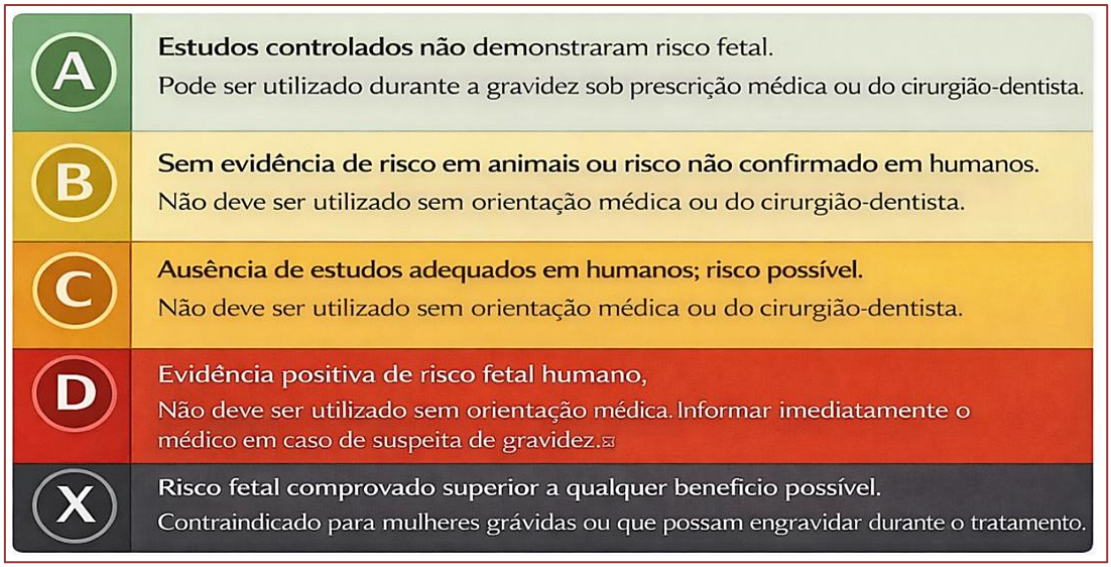
Apesar de amplamente utilizada por décadas, essa classificação recebeu críticas por simplificar excessivamente a complexidade do risco e por não considerar fatores como dose, período gestacional e contexto clínico. Em 2015, a FDA substituiu esse modelo pelo *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), que passou a exigir descrições narrativas mais detalhadas sobre riscos, dados disponíveis e recomendações clínicas. Estudos revelam diversas lacunas no conhecimento sobre o modelo PLLR entre médicos e farmacêuticos americanos, demonstrando a necessidade de esforços conjuntos de educação continuada aos profissionais de saúde (ALEM et al. 2022).

A Classificação de Briggs propõe uma abordagem mais descritiva e fundamentada em evidências clínicas atualizadas. Em vez de categorias por letras, o sistema analisa dados de estudos em animais e em humanos, potencial teratogênico, aspectos farmacocinéticos e recomendações clínicas individualizadas. Essa metodologia é considerada mais adequada à prática assistencial, pois contextualiza o risco e reduz interpretações equivocadas decorrentes de uma hierarquização simplificada (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2011).

Outras agências reguladoras internacionais, como a European Medicines Agency (EMA), também adotam modelos descritivos semelhantes, priorizando informações narrativas sobre risco, dados clínicos e orientações específicas. Além disso, diretrizes de sociedades médicas reforçam a necessidade de avaliação individualizada, considerando idade gestacional, dose e duração do tratamento, gravidade da doença materna e existência de alternativas terapêuticas mais seguras.

No Brasil, a regulamentação vigente está estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução RDC nº 770, de 12 de dezembro de 2022. Essa norma determina a inclusão de frases de alerta obrigatórias para substâncias, classes terapêuticas e listas de controle nas bulas e embalagens de medicamentos, de acordo com a categoria de risco atribuída. A Figura 5 reúne as frases de alerta associadas a cada uma das categorias A, B, C, D e X, conforme previsto na normativa (ANVISA, 2022).

Figura 5 - Frases de alerta quanto ao risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, de acordo com a Resolução da ANVISA RDC nº 770/2022.



Fonte: Elaboração própria.

As frases de alerta devem constar nas bulas, nos seguintes itens “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” e “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”. Nas bulas técnicas, destinadas aos profissionais de saúde, devem estar nos itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” (ANVISA, 2022).

6. LIMITAÇÕES DA CLASSIFICAÇÃO DE RISCO GESTACIONAL EM CATEGORIAS

O sistema tradicional de classificação de risco gestacional em categorias (A, B, C, D e X), ainda amplamente utilizado nas bulas brasileiras, apresenta limitações importantes para a avaliação da segurança de medicamentos na gravidez. Esse modelo simplificado não distingue adequadamente o risco conforme o trimestre gestacional, não considera a dose utilizada nem a duração do tratamento e não diferencia tipos de desfechos, como malformações congênitas, toxicidade fetal ou efeitos neonatais transitórios. Como consequência, a mesma categoria pode incluir medicamentos com perfis de segurança bastante diferentes, o que pode levar a interpretações equivocadas quando a classificação é utilizada isoladamente.

Um exemplo dessas limitações pode ser observado em medicamentos classificados como categoria B, que teoricamente indicaria ausência de evidências de risco em humanos, mas que podem apresentar preocupações clínicas relevantes. A hidroclorotiazida, por exemplo, é frequentemente classificada nessa categoria nas bulas brasileiras, apesar de existirem advertências sobre possíveis efeitos fetais ou neonatais. Há descrição de risco potencial de redução da perfusão placentária e alterações eletrolíticas fetais, especialmente no segundo e terceiro trimestres, além de recomendações para evitar seu uso em condições como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Esse exemplo ilustra como a classificação isolada pode não refletir plenamente a complexidade do risco clínico.

Outra limitação importante é a ausência de diferenciação do risco conforme o período gestacional. Medicamentos mantêm a categoria ao longo de toda a gravidez, mesmo quando os efeitos potenciais variam conforme a fase do desenvolvimento fetal. Entre os antiepilépticos, por exemplo, o ácido valproico apresenta maior risco teratogênico durante o primeiro trimestre, especialmente no período de organogênese, estando associado a malformações congênitas. Já o fenobarbital pode estar mais relacionado a efeitos neonatais, como depressão do sistema nervoso central ou sintomas de abstinência, quando utilizado próximo ao termo gestacional. Apesar dessas diferenças clínicas relevantes, ambos permanecem classificados na mesma categoria de risco.

Além disso, o sistema não reflete adequadamente o papel do julgamento clínico na escolha terapêutica. Alguns medicamentos classificados como categoria C, como a lamotrigina, podem ser preferidos na prática clínica em determinadas situações, especialmente quando comparados a alternativas com maior potencial teratogênico. Dessa forma, a interpretação das categorias de risco deve sempre ser complementada pela análise crítica das evidências disponíveis, pelas recomendações clínicas atualizadas e pela avaliação individualizada da relação risco-benefício para cada gestante.

7. CATEGORIAS ESPECÍFICAS DE MEDICAMENTOS

Analgésicos e Anti-inflamatórios

O uso de medicamentos durante a gestação exige avaliação criteriosa da relação risco-benefício, considerando o período gestacional, a dose, a duração do tratamento e as condições clínicas maternas. Entre as classes mais frequentemente utilizadas estão os analgésicos e os anti-inflamatórios, empregados principalmente no manejo de dor, febre e processos inflamatórios.

Os analgésicos estão entre os medicamentos mais utilizados durante a gestação. O paracetamol (acetaminofeno) é geralmente considerado a opção de primeira linha para dor e febre, quando utilizado em doses terapêuticas e por tempo limitado, devido ao seu perfil de segurança relativamente favorável. Embora nenhum fármaco seja totalmente isento de risco, a experiência clínica acumulada e os dados observacionais sustentam sua indicação como alternativa preferencial, desde que respeitadas as recomendações de dose e acompanhamento profissional (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser utilizados com cautela. No primeiro trimestre, há preocupação quanto a possível associação com aumento de risco de aborto espontâneo, embora os dados sejam conflitantes. No terceiro trimestre, são formalmente contraindicados devido ao risco de fechamento prematuro do ducto arterioso fetal, oligodrâmnio e complicações renais fetais. Esses efeitos decorrem principalmente da inibição da síntese de prostaglandinas, fundamentais para a manutenção da hemodinâmica fetal e da função renal intrauterina (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

A dipirona (metamizol) é utilizada para dor e febre, mas como atravessa a placenta requer cautela. No primeiro trimestre, deve ser evitada e é contraindicada no terceiro. Embora seja fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, não pode ser excluído o risco de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais por prejuízo da agregação plaquetária materna e neonatal; no segundo trimestre, o uso deve ser restrito e sob indicação médica (ANVISA, 2026).

O ácido acetilsalicílico em dose baixa pode ser indicado em situações específicas, como prevenção de pré-eclâmpsia, sob rigorosa orientação médica. Nesses casos, a utilização é cuidadosamente monitorada e baseada em evidências que demonstram benefício materno-fetal quando administrado em doses reduzidas e em períodos determinados da gestação. Em doses analgésicas ou anti-inflamatórias elevadas, contudo, seu uso deve ser evitado, especialmente no final da gravidez (ANVISA, 2026).

Dessa forma, a prescrição de analgésicos e anti-inflamatórios na gestação deve ser individualizada, fundamentada em evidências científicas atualizadas e pautada pelo princípio da mínima exposição eficaz, garantindo o controle sintomático materno sem comprometer o desenvolvimento fetal.

Quadro 1 – Uso de analgésicos e anti-inflamatórios durante a gestação e principais considerações clínicas.

Medicamentos	Categoria de Risco / Trimestre			Principais Riscos Fetais/Neonatais Recomendação Clínica
	1º	2º	3º	
Paracetamol	B	B	B	Primeira linha para dor e febre. Baixo risco em doses adequadas.
Dipirona	**D**	**D**	**D**	A dipirona atravessa a placenta e, embora não haja evidências claras de teratogenicidade, seu uso deve ser evitado no primeiro e no terceiro trimestre devido ao risco potencial fetal e perinatal, sendo indicado no segundo trimestre apenas após avaliação cuidadosa de risco e benefício.
Ibuprofeno Diclofenaco Naproxeno Cetoprofeno	**C**	**C**	**D**	A exposição ao cetoprofeno na gestação pode causar constrição ou fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar fetal, com risco de insuficiência cardíaca ou morte fetal, sendo recomendado monitoramento pré-natal se exposição após a 13ª semana. Disfunção renal, com oligoidrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.
AAS	**C**	**C**	**D**	Evitar uso na gestação. Hemorragias materno-fetais e alterações hemodinâmicas fetais. Usado em baixas doses (100 mg) para prevenção de pré-eclâmpsia (suspender antes do termo).

Fonte: Adaptado de Bulário Eletrônico da Anvisa (2026).

Antibióticos

O tratamento de infecções bacterianas na gestação exige avaliação criteriosa do risco-benefício, considerando a gravidade do quadro infeccioso, o agente etiológico envolvido, o perfil de segurança do medicamento e as possíveis repercussões maternas e fetais. A não intervenção terapêutica pode acarretar complicações importantes, como infecções sistêmicas, parto prematuro, sepse neonatal e aumento da morbimortalidade materno-fetal. Assim, quando bem indicados, os antibióticos representam importante ferramenta para proteção da saúde da gestante e do concepto (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

A escolha do antimicrobiano deve priorizar fármacos com melhor perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. De forma geral, penicilinas, cefalosporinas e alguns macrolídeos figuram entre as opções mais utilizadas, devido ao histórico de segurança e ampla experiência clínica (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026). Outros grupos, como as quinolonas, aminoglicosídeos e tetraciclinas, apresentam restrições importantes, seja pelo potencial de toxicidade específica ao feto, seja pela limitação de dados de segurança (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

A classificação de risco gestacional orienta a tomada de decisão clínica. Medicamentos de categorias consideradas mais seguras podem ser utilizados quando há indicação clínica apropriada. Fármacos com categorias de maior risco devem ser

reservados a situações específicas, nas quais não existem alternativas terapêuticas adequadas e o benefício materno supere os possíveis riscos fetais. Já aqueles formalmente contraindicados não devem ser prescritos durante a gravidez (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

O Quadro 2 apresenta a organização dos principais antibióticos conforme sua categoria de risco na gestação.

Quadro 2 – Categoria de risco de antibióticos na gestação e potenciais efeitos deletérios ao feto

Antibiótico	Categoria de risco	Potenciais efeitos deletérios ao feto
Amoxicilina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Amoxicilina + ácido clavulânico	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Azitromicina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Cefalotina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Cefazolina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Ceftriaxona	**B**	Uso seguro. Cautela em casos de hiperbilirrubinemia neonatal próxima ao parto.
Cefuroxima	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Clindamicina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Eritromicina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Fosfomicina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Metronidazol	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Nitrofurantoína	**B**	Cautela no primeiro trimestre. Risco de hemólise neonatal quando usado próximo ao parto, especialmente em deficiência de G6PD.
Oxacilina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Penicilina benzatina	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Penicilina V	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Piperacilina + tazobactam	**B**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.
Ciprofloxacino	**C**	Potencial efeito sobre cartilagens e articulações em estudos experimentais.
Claritromicina	**C**	Estudos em animais demonstraram efeitos adversos embrionários; uso apenas se necessário.
Cloranfenicol	**C**	Colapso cardiovascular neonatal quando usado próximo ao parto (síndrome do bebê cinzento).
Levofloxacina	**C**	Potencial efeito sobre cartilagens e articulações em estudos experimentais.
Norfloxacina	**C**	Potencial efeito sobre cartilagens e articulações em estudos experimentais.
Ofloxacina	**C**	Potencial efeito sobre cartilagens e articulações em estudos experimentais.
Primaquina	**C**	Pode causar hemólise fetal, especialmente em deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase).
Rifampicina	**C**	Risco de hemorragia neonatal por interferência na vitamina K.
Vancomicina	**C**	Potencial risco teórico de ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal em uso prolongado.
Amicacina	**D**	Ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal.
Doxiciclina	**D**	Risco aumenta com a idade gestacional, especialmente após a organogênese, com comprometimento ósseo e dentário.
Estreptomicina	**D**	Ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal.
Gentamicina	**D**	Ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal.
Minociclina	**D**	Risco aumenta com a idade gestacional, especialmente após a organogênese, com comprometimento ósseo e dentário.
Neomicina	**D**	Ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal.
Sulfametoxazol + trimetoprim	**D**	Risco dependente do trimestre: evitar no primeiro trimestre (defeitos do tubo neural) e próximo ao parto (kernicterus neonatal).
Tetraciclina	**D**	Risco aumenta com a idade gestacional, especialmente após a organogênese, com comprometimento ósseo e dentário.
Tobramicina	**D**	Ototoxicidade e nefrotoxicidade fetal.

*Classificação de risco gestacional conforme sistema adotado pela Anvisa (2022).

Fonte: Adaptado de Bulário Eletrônico da Anvisa (2026).

Anticonvulsivantes

O manejo da epilepsia na gestação exige equilíbrio delicado, pois crises convulsivas representam risco materno e fetal significativo. Entretanto, grande parte dos anticonvulsivantes apresentam potencial teratogênico. Sempre que possível, recomenda-se monoterapia na menor dose eficaz, suplementação adequada de ácido fólico antes da concepção e durante o primeiro trimestre, e monitoramento rigoroso (PRATT, HAHN, 2025).

No manejo da epilepsia na gestação tanto as crises convulsivas quanto a exposição medicamentosa podem impactar adversamente o binômio materno-fetal. Crises generalizadas tônico-clônicas estão associadas a risco de trauma materno, hipóxia fetal, abortamento espontâneo, parto prematuro e até óbito fetal. Portanto, a manutenção do controle adequado das crises é prioridade terapêutica. O risco de malformações congênitas é influenciado pelo tipo de fármaco, dose utilizada, politerapia e suscetibilidade genética materno-fetal (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026). O Quadro 3 apresenta os principais anticonvulsivantes as considerações em relação ao uso na gestação.

Quadro 3 – Anticonvulsivantes e principais considerações clínicas para uso na gestação.

Fármaco	Categoria de Risco*	Principais Riscos Fetais e Considerações Clínicas
Ácido valproico (Valproato de sódio)	**D**	Alto potencial teratogênico. Defeitos do tubo neural, malformações craniofaciais e cardíacas, prejuízo cognitivo, transtornos do neurodesenvolvimento. Evitar sempre que possível.
Carbamazepina	**D**	Defeitos do tubo neural, malformações congênitas. Uso restrito se benefício superar risco.
Fenitoína	**D**	Síndrome fetal hidantoínica, malformações craniofaciais e digitais. Uso restrito se benefício superar risco.
Fenobarbital	**D**	Malformações congênitas, possível impacto neurocognitivo. Uso restrito se benefício superar risco.
Lamotrigina	**C**	Relativamente segura, mas exige monitorização de níveis séricos.
Levetiracetam	**C**	Sem evidência consistente de teratogenicidade.

*Classificação de risco gestacional conforme sistema adotado pela Anvisa (2022).

Fonte: Adaptado de Bulário Eletrônico da Anvisa (2026).

O ácido valproico (valproato de sódio) está fortemente associado a defeitos do tubo neural, malformações craniofaciais, cardiovasculares e urogenitais, além de prejuízos cognitivos e maior risco de transtornos do neurodesenvolvimento. Trata-se do anticonvulsivante com maior potencial teratogênico, devendo ser evitado sempre que houver alternativa terapêutica eficaz. Carbamazepina e fenitoína também estão relacionadas a aumento do risco de malformações congênitas, incluindo defeitos do tubo neural e a chamada síndrome fetal hidantoínica (no caso da fenitoína), embora com risco inferior ao observado com o valproato. O fenobarbital também apresenta potencial teratogênico moderado. Em contraste, lamotrigina e levetiracetam apresentam perfil de segurança mais favorável, com menor risco teratogênico descrito até o momento, sendo frequentemente considerados opções preferenciais quando clinicamente adequados (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

Anti-hipertensivos

A hipertensão arterial na gestação representa condição clínica de grande relevância, podendo evoluir para pré-eclâmpsia, síndrome associada a elevada morbimortalidade materna e perinatal. O tratamento adequado reduz o risco de complicações maternas graves e contribui para melhores desfechos fetais. A escolha terapêutica deve considerar a gravidade do quadro, o perfil hemodinâmico materno, a idade gestacional e a melhor evidência disponível quanto à segurança fetal (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial na Gestação, a terapia medicamentosa deve ser iniciada preferencialmente com monoterapia utilizando fármacos de primeira linha, como metildopa, nifedipina de ação prolongada, amlodipina ou betabloqueadores, com exceção do atenolol. A alfa-metildopa apresenta uso consolidado e ampla experiência clínica na gestação, sendo considerada segura. A nifedipina, antagonista dos canais de cálcio, também constitui opção eficaz e amplamente empregada na prática obstétrica (BRANDÃO et al., 2025). O labetalol é frequentemente recomendado como primeira escolha em diversos protocolos internacionais, devido ao seu bom perfil de segurança materno-fetal (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026; BRANDÃO et al., 2025).

Ainda de acordo com a diretriz, na ausência de controle pressórico adequado com monoterapia, recomenda-se a associação de outro fármaco de primeira linha ou de segunda linha, como diuréticos tiazídicos, clonidina ou hidralazina. A hidralazina, vasodilatador direto, apresenta papel importante principalmente em situações de urgência ou emergência hipertensiva. Nesses casos, o tratamento pode ser realizado com hidralazina intravenosa ou nifedipina por via oral. Em situações excepcionais, como edema agudo de pulmão ou hipertensão grave refratária, pode-se considerar o uso de nitroglicerina intravenosa ou nitroprussiato de sódio por período máximo de quatro horas, devido ao risco de toxicidade fetal pelo cianeto (BRANDÃO et al., 2025).

Salienta-se que o atenolol é formalmente contraindicado, devido à associação com restrição de crescimento intrauterino e maior risco de desfechos adversos fetais. Os diuréticos não são recomendados rotineiramente, devendo ser reservados para situações específicas, como insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica, e devem ser evitados em pacientes com pré-eclâmpsia devido ao risco de agravamento da depleção do volume intravascular. A espironolactona e outros antagonistas dos receptores mineralocorticoides também são contraindicados em razão do potencial efeito antiandrogênico fetal (BRANDÃO et al., 2025).

Destaca-se ainda que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) são formalmente contraindicados durante a gestação, especialmente no segundo e terceiro trimestres, devido ao risco de malformações congênitas, insuficiência renal fetal, oligodrâmnio, hipoplasia pulmonar e morte neonatal. Mulheres em uso dessas medicações devem ser orientadas a suspendê-las antes da concepção ou imediatamente após a confirmação da gestação (BRANDÃO et al., 2025; RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

O Quadro 4 apresenta a síntese dos principais fármacos utilizados na hipertensão arterial sistêmica (HAS) na gestação, suas categorias de risco, perfil de segurança e principais repercussões fetais, auxiliando na tomada de decisão clínica fundamentada e individualizada.

Quadro 4 – Risco gestacional de fármacos comumente utilizados na terapia da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Classe / fármaco	Risco / Trimestre 1º	2º	3º	Principais riscos fetais e observações clínicas
Agonista α2-adrenérgico				
Alfa-metildopa	**B**	**B**	**B**	Uso consolidado, mas atravessa a placenta.
Vasodilatador direto				
Hidralazina	**C**	**C**	**C**	Utilizada em situações de urgência hipertensiva; evitar uso precoce quando possível. Indicada especialmente na pré-eclâmpsia. Pode atravessar a placenta.
Antagonista do canal de cálcio				
Anlodipina	**C**	**C**	**C**	Alternativa terapêutica, considerada 2ª linha.
Nifedipina	**C**	**C**	**C**	Considerada segura. Amplamente utilizada na HAS gestacional.
Verapamil	**C**	**C**	**C**	Uso considerado seguro. Poucos efeitos fetais descritos.
Betabloqueadores				
Pindolol	**B**	**B**	**B**	Pouco utilizado; considerar apenas se necessário. RCIU potencial, bradicardia, hipoglicemia.
Labetalol	**C**	**C**	**C**	Primeira escolha para hipertensão gestacional e crônica, mais seguro entre os betabloqueadores. RCIU (baixo risco), bradicardia neonatal.
Metoprolol	**C**	**C**	**C**	Relativamente seguro. Alternativa ao labetalol. RCIU (raro), bradicardia, hipoglicemia neonatal.
Propranolol	**C**	**C**	**C**	Uso com cautela. Reservado para indicações específicas (ex.: arritmias). RCIU, bradicardia, hipoglicemia, possível placenta pequena
Atenolol	**D**	**D**	**D**	Contraindicado. RCIU, baixo peso, malformações, aumento da mortalidade fetal.
Diuréticos				
Hidroclorotiazida	**B**	**B**	**B**	Restritos a casos selecionados. Hipovolemia, hipocalemia.
Espironolactona	**C**	**C**	**C**	Evitar. Contraindicada em fetos masculinos. Ação antiandrogênica, risco de feminização fetal.
Furosemida e bumetanida	**C**	**C**	**C**	Uso apenas se necessário. Indicados em edemas graves ou insuficiência cardíaca. Hipovolemia, hipotensão, RCIU.
Inibidores da enzima conversora de angiotensina				
Captopril, Enalapril, Lisinopril e Ramipril	**C**	**C**	**D**	Contraindicados. Suspender antes da concepção ou ao confirmar gestação. Oligodrâmnia, agenesia renal, hipoplasia pulmonar, malformações cardiovasculares e neurológicas, morte fetal/neonatal.
Broqueadores dos receptores de angiotensina				
Losartana e Valsartana	**C**	**C**	**D**	Contraindicados. Suspender antes da concepção ou ao confirmar gestação. Oligodrâmnia, agenesia renal, hipoplasia pulmonar, malformações cardiovasculares e neurológicas, morte fetal/neonatal.

*Classificação de risco gestacional conforme sistema adotado pela Anvisa (2022).

Fonte: Adaptado de Bulário Eletrônico da Anvisa (2026).

Diabetes gestacional

O tratamento do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) tem como objetivo principal manter o controle glicêmico adequado, reduzindo o risco de complicações maternas e fetais, como macrossomia, distorcia de ombro, hipoglicemia neonatal, parto cesáreo e desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 (ZAJDENVERG et al., 2023).

A abordagem inicial baseia-se em intervenções não farmacológicas, incluindo orientação nutricional individualizada e estímulo a mudanças no estilo de vida, com incentivo à prática de atividade física conforme tolerância e orientação médica. Recomenda-se o monitoramento glicêmico regular. O início da terapia farmacológica é indicado quando duas ou mais glicemias aferidas no período de uma a duas semanas, apesar das medidas não farmacológicas, permanecem acima das metas estabelecidas (RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

A insulina é considerada a terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico do DMG, por sua eficácia e perfil de segurança durante a gestação. Sua molécula de maior tamanho limita a passagem placentária, reduzindo o risco de efeitos diretos sobre o feto. Ajustes de dose devem ser realizados periodicamente, em geral a cada 15 dias até a 30ª semana de gestação e semanalmente após esse período, em virtude da progressiva resistência insulínica fisiológica do terceiro trimestre (ZAJDENVERG et al., 2023).

A metformina pode ser considerada alternativa em situações específicas, como dificuldade de adesão à insulinoterapia, barreiras de acesso, dificuldade na autoaplicação ou necessidade de altas doses de insulina com controle inadequado. Entretanto, atravessa a placenta, e ainda há necessidade de mais estudos sobre os efeitos a longo prazo da exposição intrauterina. Após o uso de metformina pela gestante, rapidamente são observadas concentrações semelhantes do fármaco no sangue materno e fetal. Está contraindicada em casos de restrição de crescimento intrauterino, fetos abaixo do percentil 50 e em gestantes com doença renal crônica (ZAJDENVERG et al., 2023; RAMACHANDRAN; ARUN, 2026).

O tratamento deve ser individualizado, com acompanhamento multidisciplinar, considerando o perfil clínico materno, a evolução gestacional e os parâmetros fetais.

Quadro 5 – Tratamento farmacológico do Diabetes Mellitus Gestacional.

Terapia	Categoria de Risco*	Indicação na Gestação	Vantagens	Limitações / Cuidados
Insulina Aspart, Fast-Aspart, Detemir, Degludeca	**A**	Opções seguras	Perfil favorável de segurança	Ajuste individualizado
Insulina Regular, Lispro, NPH, Lispro Mix	**B**	Amplamente utilizadas	Boa experiência clínica	Monitorar hipoglicemia
Metformina	**B**	Alternativa à insulina em casos selecionados	Administração oral; menor ganho ponderal	Atravessa a placenta; contraindicações específicas (RCIU, DRC)
Insulina Glargina, Glulisina, Inalada, U300, Aspart Mix 70/30	**C**	Uso com cautela	Alternativas em casos selecionados	Menor robustez de dados de segurança

*Classificação de risco gestacional conforme sistema adotado pela Anvisa (2022).

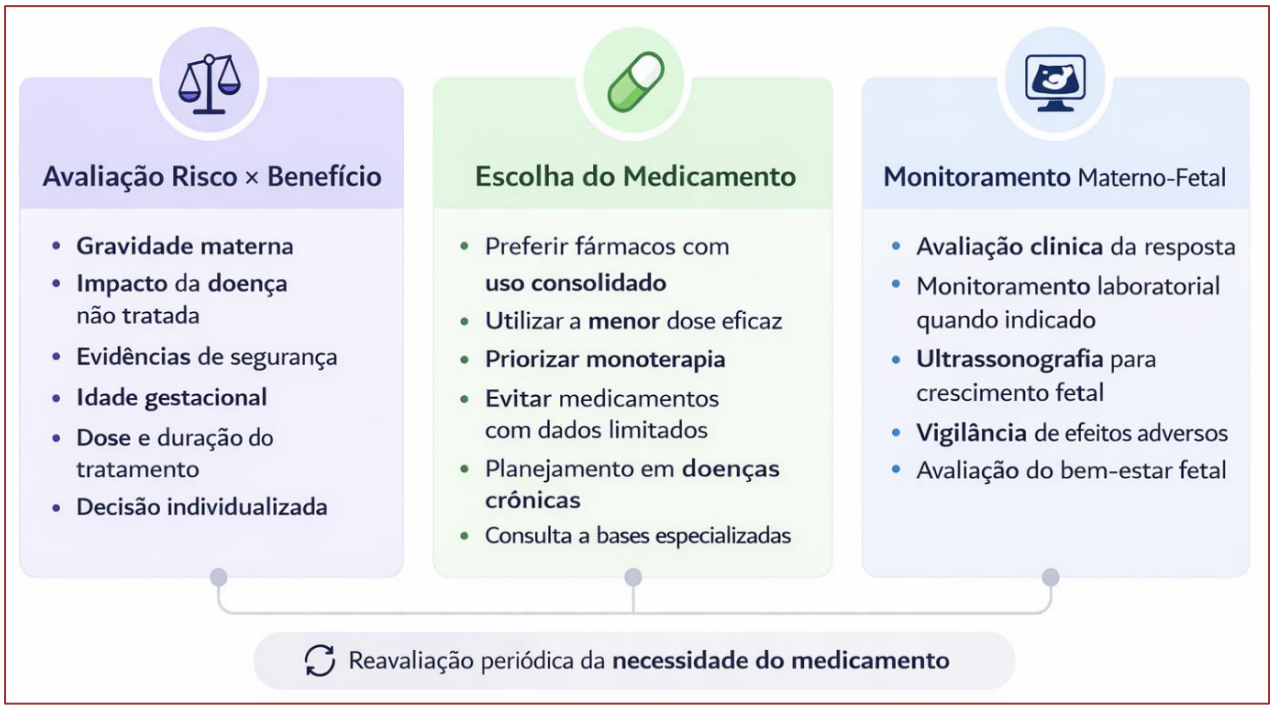
Fonte: Adaptado de Bulário Eletrônico da Anvisa (2026).

8. ABORDAGEM CLÍNICA E RECOMENDAÇÕES

A condução terapêutica na gestação exige uma abordagem estruturada, dinâmica e centrada na segurança materno-fetal. A Figura 6 apresenta de forma sintetizada esse processo em três eixos interdependentes: análise crítica da indicação, seleção criteriosa do fármaco e acompanhamento contínuo após o início do tratamento.

Figura 6 – Processo de decisão clínica para prescrição de medicamentos na gestação.

Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).



A decisão clínica deve ser contextualizada, considerando não apenas o diagnóstico, mas também a evolução provável da doença, a urgência terapêutica e as evidências disponíveis na literatura. A prescrição não deve ser automática nem baseada exclusivamente em protocolos gerais, mas adaptada à realidade clínica da gestante, respeitando suas condições individuais e o momento gestacional (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

Após definida a necessidade de tratamento, a escolha terapêutica deve priorizar opções com maior respaldo científico e experiência acumulada de uso, evitando exposições desnecessárias ou combinações sem indicação clara. A racionalidade terapêutica, com definição precisa de dose e tempo de tratamento, constitui elemento central da segurança.

O cuidado, entretanto, não se encerra na prescrição. O acompanhamento sistemático permite avaliar efetividade, identificar precocemente possíveis eventos adversos e reavaliar a manutenção, ajuste ou suspensão do medicamento. A reanálise periódica da indicação terapêutica é fundamental, especialmente em tratamentos prolongados ou em condições clínicas que evoluem ao longo da gestação. Essa abordagem integrada fortalece a prática clínica baseada em evidências, promove maior segurança assistencial e contribui para decisões mais equilibradas entre benefício terapêutico e proteção fetal (KIRSCHEN; WATT; EKE, 2026).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de medicamentos na gestação constitui desafio clínico que exige equilíbrio entre a proteção do desenvolvimento fetal e a manutenção da saúde materna. A decisão terapêutica deve ser individualizada, fundamentada em evidências científicas atualizadas e sustentada por análise criteriosa da relação risco-benefício. Recomenda-se que profissionais de saúde adotem abordagem cautelosa, privilegiem terapias com perfil de segurança estabelecido, evitem exposições desnecessárias — especialmente no primeiro trimestre — e promovam orientação adequada às mulheres em idade reprodutiva.

A prática clínica responsável, associada ao acompanhamento multidisciplinar quando necessário, é fundamental para assegurar desfechos maternos e fetais favoráveis, reforçando que o objetivo central não é evitar medicamentos a qualquer custo, mas utilizá-los de forma racional, segura e baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

[1] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Bulário eletrônico. Brasília, 2026. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico. Acesso em: 24 fev. 2026.

[2] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 770, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece frases de alerta para substâncias, classes terapêuticas e listas de controle em bulas e embalagem de medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, 14 dez. 2022.

[3] ALEM, Ghada et al. Evaluation of knowledge of the new Pregnancy and Lactation Labeling Rule among pharmacists and physicians. Journal of the American Pharmacists Association, v. 62, n. 2, p. 427–431, mar./abr. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.10.012. Acesso em: 24 fev. 2026.

[4] BRANDÃO, Alexandre A. et al. Diretriz brasileira de hipertensão arterial – 2025. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, n. 9, e20250624, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.36660/abc.20250624. Acesso em: 24 fev. 2026.

[5] BRIGGS, Gerald G.; FREEMAN, Roger K.; YAFFE, Sumner J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

[6] COSTANTINE, Maged M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Frontiers in Pharmacology, v. 5, 2014. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2014.00065. Acesso em: 24 fev. 2026.

[7] EKE, Ahizechukwu C.; GEBREYOHANNES, Rahel D.; FERNANDES, Maria Fernanda Scantamburlo; PILLAI, Venkateswaran C. Physiologic changes during pregnancy and impact on small-molecule drugs, biologic (monoclonal antibody) disposition, and response. The Journal of Clinical Pharmacology, p. S34–S50, 2023. Disponível em: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcph.2227. Acesso em: 24 fev. 2026.

[8] JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ, A. A. et al. Drugs, mother, and child—an integrative review of substance-related obstetric challenges and long-term offspring effects. Drugs and Drug Candidates, v. 4, p. 40, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ddc4030040. Acesso em: 24 fev. 2026.

[9] KENNEDY, D.; BATAGOL, R. Drug safety in pregnancy. Australian Prescriber, v. 48, n. 1, p. 5–9, fev. 2025. Disponível em: https://doi.org/10.18773/austprescr.2025.008. Acesso em: 24 fev. 2026.

[10] KIRSCHEN, G. W.; WATT, K.; EKE, A. C. A rational approach to pharmacotherapy in pregnancy. The Journal of Clinical Pharmacology, v. 66, e70145, 2026. Disponível em: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.70145. Acesso em: 24 fev. 2026.

[11] LEVY, Gweneth; MCILROY, Brenda Hinman. Pharmacovigilance in pregnancy. In: DOAN, Thao; LIEVANO, Fabio; SCARAZZINI, Linda; SCHUBERT, Charles; HENDRICKSON, Barbara (ed.). Pharmacovigilance. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2026. p. 201–217. Disponível em: https://doi.org/10.1016/B978-0-443-11881-4.00018-1. Acesso em: 12 mar 2026.

[12] OPENAI. ChatGPT (modelo GPT-5). Ferramenta de inteligência artificial generativa. 2026. Disponível em: https://chat.openai.com. Acesso em: 24 fev. 2026.

[13] PRATT, Christy L.; HAHN, Nicole M. Review of pharmacology of medications during pregnancy. Seminars in Perinatology, v. 49, n. 4, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152073. Acesso em: 12 mar 2026.

[14] RAMACHANDRAN, Arun; ARUN, Avantika. Maternal medications and drugs: what I should know as a paediatrician. Paediatrics and Child Health, v. 36, n. 1, p. 23–30, jan. 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.paed.2025.11.004 Acesso em: 12 mar 2026.

[15] ZAJDENVERG, L. et al. Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. In: Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.29327/557753.2022-13 Acesso em: 12 mar 2026.

Capítulo 3

Uso de medicamentos na lactação

Carine Viana
Patrícia Dutra Sauzem

Resumo: O uso de fármacos durante a amamentação é um tema relevante, visto a frequente necessidade de tratamento farmacológico no período pós-parto. O leite humano é a forma de nutrição mais adequada para o bebê e a amamentação desempenha um papel fundamental na saúde do recém-nascido e da nutriz. A sua interrupção é por vezes recomendada erroneamente por medo de efeitos adversos no lactente, porém apenas alguns medicamentos são estritamente contraindicados durante a amamentação. A maioria dos medicamentos passa do sangue da mãe para o leite materno, mas o bebê que está sendo amamentado geralmente consome apenas uma pequena quantidade do fármaco através do leite. Apesar disso, é crucial considerar a relação risco/benefício ao escolher uma terapia medicamentosa. A exposição das lactantes a medicamentos cuja segurança não foi estabelecida para uso durante a amamentação destaca a necessidade de orientação adequada às mães. Como ainda há poucas evidências populacionais sobre a segurança dos medicamentos durante a amamentação, a avaliação de risco é baseada nas poucas evidências clínicas disponíveis e nos princípios farmacocinéticos, além de informações de fontes especializadas, que são fundamentais para a tomada de decisões clínicas. A característica do fármaco e a fisiologia materna influenciam a concentração do medicamento no leite. Fármacos com baixo peso molecular, alta lipossolubilidade e baixa ligação a proteínas plasmáticas tendem a transferir-se mais facilmente para o leite. |Entretanto, esta avaliação não deve considerar apenas o potencial risco do medicamento para o bebê amamentado, mas também deve levar em conta os benefícios da amamentação, as consequências de uma doença materna não tratada e o desejo da mãe de amamentar. O profissional farmacêutico através do Cuidado Farmacêutico pode contribuir em muito através do acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa prescrita buscando avaliar e garantir: necessidade, segurança e a efetividade no processo de utilização de fármacos pela nutriz. Diante disso, este estudo tem como objetivo revisar a literatura existente sobre o uso de medicamentos por mulheres durante o período de amamentação, enfatizando as principais classes de medicamentos utilizadas, bem como avaliar qualquer possível impacto negativo para o bebê em amamentação. A decisão sobre o uso de medicamentos durante a amamentação deve equilibrar a necessidade terapêutica com a segurança do lactente, considerando aspectos como a via de administração e o tempo de ação. Este capítulo destaca a importância da orientação farmacêutica sobre o uso seguro de medicamentos durante a lactação, assegurando que a amamentação continue a ser benéfica para a saúde da mãe e do bebê.

Palavras-chave: Cuidado Farmacêutico, Amamentação, Medicamentos.

1. INTRODUÇÃO

O leite materno é fundamental para a saúde da criança pela sua disponibilidade de nutrientes e substâncias imunoativas. O ato de amamentar também promove um vínculo emocional entre a mãe e o bebê, o que pode ter benefícios adicionais para o desenvolvimento social, cognitivo e psicomotor (PINHEIRO; OLIVEIRA; ALMEIDA,2022). A Organização Mundial da Saúde recomenda a amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida e sua continuidade junto com a alimentação complementar até os dois anos de idade ou mais (BRASIL, 2019).

O leite materno contém uma variedade de ingredientes bioativos, incluindo proteínas, vitaminas, nucleotídeos, oligossacarídeos e alguns minerais. A sua composição atende às necessidades do lactente, adaptando-se às limitações fisiológicas e metabólicas do recém-nascido (SINGH, MUKADAM, BISHT, 2024). Desta forma, é mais facilmente digerível para os bebês do que as fórmulas infantis, o que reduz o risco de desconforto gastrointestinal e problemas como cólicas. Além disso, o aleitamento fortalece o sistema imunológico do bebê e o protege contra certas doenças. O leite materno possui elementos fundamentais para a modulação do sistema de defesa do lactente a exemplo da lactoferrina, imunoglobulina A e bactérias comensais que colonizarão seu ambiente intestinal (OLIVEIRA et al., 2021). O aleitamento materno está associado a um menor risco de desenvolvimento de doenças crônicas, evidencias apontam sua influência sobre a redução de prevalência da obesidade, dislipidemias, resistência insulínica e hipertensão arterial em crianças amamentadas, os quais podem repercutir na vida adulta (SEIXAS MOURA, 2023).

A gravidez está associada a alterações metabólicas, como aumento da resistência insulínica, dislipidemias e acúmulo de gordura visceral. A persistência destas alterações aumenta o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica na mulher ao longo da vida e a amamentação pode desempenhar um papel importante na reversão destas desordens. A retenção de peso pós-parto é um preditor de sobrepeso e obesidade futuros, a amamentação auxilia na recuperação materna após o parto, uma vez que promove a contração uterina e perda de peso. Mães que amamentaram apresentam redução a incidência de doenças crônicas, tais como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, quando comparadas às mulheres que nunca amamentaram (SCHWARZ, NOTHNAGLE, 2015). Outros benefícios à saúde materna incluem a redução no risco de depressão pós-parto, redução no risco de desenvolver câncer de mama e câncer de ovário (RAMINELLI; HAHN, 2019; BABIC et al.; 2020; YUEN et al., 2022).

O aleitamento materno é uma prática de fundamental importância para a mãe, a criança e a sociedade em geral, que deve ser sempre incentivada e protegida, salvo em algumas situações excepcionais. Assim, não se justifica, na maioria das vezes, a interrupção da amamentação quando a nutriz necessitar algum tipo de tratamento farmacológico, impedindo desnecessariamente que mãe e criança usufruam dos benefícios do aleitamento materno. A indicação criteriosa do tratamento materno e a seleção cuidadosa dos medicamentos geralmente permitem que a amamentação continue sem interrupção e com segurança (BRASIL, 2010).

O uso de medicamentos por mulheres que estão amamentando é frequente e a maioria é compatível com a amamentação; poucos são os fármacos formalmente contraindicados e alguns requerem cautela ao serem prescritos durante a amamentação, devido aos riscos de efeitos adversos nos lactentes ou na lactação. No entanto, com

frequência os profissionais de saúde recomendam a interrupção do aleitamento materno quando as mães são medicadas, muitas vezes porque desconhecem o grau de segurança do uso dos fármacos ne lactação (BRASIL, 2010). Neste contexto, o cuidado farmacêutico contribui para o uso seguro dos medicamentos, através da avaliação da necessidade, segurança e a efetividade no processo de utilização de fármacos pela lactante.

2. FISIOLOGIA DO PROCESSO DE LACTAÇÃO

A lactação é um processo fisiológico complexo iniciado pela lactogênese, que se divide em duas etapas principais. A lactogênese I começa entre a 10ª e a 22ª semana de gestação, quando a glândula mamária desenvolve a capacidade de produzir leite. No entanto, durante a gravidez, o estrogênio e a progesterona inibem a secreção de leite (SINGH; MUKADAM; BISHT, 2024). Após o parto, com a expulsão da placenta, ocorre uma queda acentuada nos níveis de progesterona, o que permite que a prolactina atue de forma mais efetiva na produção de leite, iniciando a lactogênese II (LAWRENCE, 2022).

A lactogênese II, que se dá entre 24 a 48 horas após o parto, é marcada por uma produção mais abundante de leite, devido à ação hiperosmolar da lactose, que atrai água para os alvéolos e ductos mamários, promovendo a dilatação dessas estruturas. Nesta fase, o controle da produção de leite passa de um mecanismo endócrino para um autócrino, ou seja, a produção de leite é regulada localmente pelo estímulo gerado pelo esvaziamento das mamas, um processo conhecido como galactopoiese (CHAVES et al., 2008).

A ejeção do leite é um processo que depende tanto de mecanismos neurais quanto endocrinológicos, onde a sucção pelo bebê estimula terminações nervosas na aréola e no mamilo, levando à liberação de prolactina e ocitocina, essenciais para a produção e ejeção do leite (LAWRENCE, 2022; SINGH; MUKADAM; BISHT, 2024). No entanto, em situações de estresse, a produção de catecolaminas pode inibir a liberação de ocitocina (SINGH; MUKADAM; BISHT, 2024). A prolactina e a ocitocina são frequentemente o foco de intervenções farmacológicas para regular a produção de leite devido ao seu papel crucial na regulação da secreção e ejeção do leite (SINGH; MUKADAM; BISHT, 2024).

A síntese e secreção de leite nos alvéolos mamários envolvem várias vias celulares. As principais incluem a exocitose de proteínas do leite e lactose, a secreção de gordura através de glóbulos de gordura, a secreção de íons e água, e a pinocitose/exocitose de imunoglobulinas. Além dessas, há a via paracelular, que permite a passagem de componentes plasmáticos e leucócitos para o leite (LAWRENCE, 2022).

Uma pequena quantidade de proteína do soro de leite, conhecida como inibidor de feedback da lactação (FIL), está presente no leite. O acúmulo de leite na mama causa estase do leite e aumenta os níveis de inibidores do feedback da lactação, que têm um efeito prejudicial na capacidade dos lactócitos de produzir leite, obstruindo o efeito da prolactina sobre eles por meio de processos de feedback negativo (SINGH; MUKADAM; BISHT, 2024).

3. MECANISMOS DE EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS PARA O LEITE MATERNO

A excreção de fármacos no leite materno é um processo complexo que envolve diversos mecanismos bioquímicos e fisiológicos. A passagem de fármacos do sangue para o leite materno ocorre através de mecanismos que envolvem membranas biológicas, onde

proteínas e lipídeos desempenham um papel crucial. Estes componentes da membrana influenciam a velocidade com que o fármaco é transferido e sua concentração final no leite. Compreender esses mecanismos é essencial para avaliar os riscos e benefícios do uso de medicamentos por lactantes, garantindo a segurança da mãe e, principalmente, do lactente. Os principais processos de passagem de fármacos para o leite materno estão apresentados a seguir.

Difusão Passiva
A difusão passiva é o principal mecanismo pelo qual os fármacos entram no leite materno. Esse processo é impulsionado pela diferença de concentração entre o plasma materno e o leite. Fármacos com características lipofílicas, baixo peso molecular e baixa ligação às proteínas plasmáticas tendem a atravessar mais facilmente as membranas celulares da glândula mamária. A polaridade do fármaco também influencia a sua capacidade de difundir-se passivamente, sendo que substâncias não ionizadas em pH fisiológico possuem maior facilidade de atravessar membranas. Exemplos: anfetaminas, diazepam, barbitúricos, propranolol, amitriptilina, morfina e codeína.
Filtração Paracelular
Durante o início da lactação, as junções entre as células epiteliais da glândula mamária são relativamente mais abertas, permitindo a passagem de moléculas maiores. Com o avanço da lactação, essas junções se tornam mais firmes e menos permeáveis, o que reduz o processo de filtração paracelular e a passagem de fármacos de maior peso molecular para o leite materno. Exemplo: antibióticos beta-lactâmicos como penicilinas e cefalosporinas.
Transporte Ativo
Embora menos comum, alguns fármacos são transportados ativamente para o leite materno através de proteínas transportadoras específicas. Essas proteínas podem mover substâncias contra gradientes de concentração, utilizando energia do ATP. Exemplos: Zidovudina (AZT), rifampicina e digoxina.
Difusão Transcelular
As aquaporinas são canais de membrana que facilitam o movimento de água e pequenas moléculas através das células. Certos fármacos podem usar essas proteínas para atravessar a barreira mamária e entrar no leite materno. Este mecanismo é especialmente relevante para substâncias hidrofílicas que têm dificuldade de atravessar membranas lipídicas por difusão passiva. Exemplos: manitol, glicerina e lactulose.

Durante os primeiros dias de lactação, denominada fase colostral, a transferência de fármacos para o leite materno pode ser maior devido aos espaços maiores entre as células alveolares através do processo chamado filtração paracelular. No entanto, devido ao volume limitado de colostro, apenas doses mínimas são passadas para o lactente durante este período. Após a primeira semana, as células alveolares se expandem, resultando no fechamento dos espaços intracelulares, o que restringe a transferência de fármacos para o leite materno (RAMINELLI; HAHN, 2019).

Em relação às características do fármaco, a excreção no leite é facilitada quando o fármaco apresenta: (1) baixo peso molecular, (2) elevada lipossolubilidade, (3) baixa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, (4) forma não ionizada, (5) elevada meia-vida de eliminação, (6) alta biodisponibilidade e (7) elevado poder de concentração no plasma materno. No quadro a seguir estão apresentadas as características farmacocinéticas que influenciam na transferência de um fármaco para o leite materno.

Parâmetros farmacocinéticos
Gradiente de concentração: A maioria dos fármacos passa para o leite materno por difusão passiva, seguindo um gradiente de concentração, ou seja, níveis elevados no sangue geralmente resultam em níveis elevados no leite.
Peso molecular: Fármacos com baixo peso molecular atravessam facilmente através dos poros nas células do epitélio mamário, enquanto aqueles com peso molecular elevado têm dificuldade em passar para o leite materno.
Volume de distribuição: Fármacos com alto volume de distribuição podem se espalhar por vários compartimentos do corpo, resultando em menores concentrações no plasma e no leite.
Grau de ionização: O leite materno é ligeiramente mais ácido que o plasma (pH ≈ 7,0 versus pH ≈ 7,4). Fármacos básicos tendem a se concentrar mais no leite devido à ionização diferencial, enquanto fármacos ácidos podem ter menor concentração no leite.
Ligação a proteínas: Quanto maior a ligação a proteínas plasmáticas, menor a quantidade de fármaco transferida para o leite. Uma taxa de ligação superior a 80% é considerada ideal para a amamentação.
Biodisponibilidade oral: Fármacos com baixa biodisponibilidade oral são mais compatíveis com a amamentação, pois a absorção pelo lactente também será menor.
Meia-vida: Fármacos com meias-vidas curtas reduzem a exposição do lactente aos medicamentos no leite materno e aqueles com meias-vidas longas podem levar ao acúmulo do fármaco no leite.
Lipossolubilidade: Fármacos lipossolúveis têm maior probabilidade de penetrar no leite em concentrações elevadas, especialmente aqueles ativos no sistema nervoso central.

Fonte: Adaptado de RAMINELLI & HAHN, 2019.

Além dos fatores relacionados ao fármaco, a excreção de fármacos no leite também é influenciada pela fisiologia materna. As funções renais e hepáticas são importantes, pois influenciam os níveis séricos dos fármacos e, consequentemente, as suas concentrações no leite. Desta forma, cuidado especial deve ser tomado ao prescrever medicamentos para nutrizes com doenças hepáticas ou renais, uma vez que tendem a manter por mais tempo níveis elevados dos fármacos na circulação sanguínea (CHAVES, LAMOUNIER, CÉSAR, 2007).

4. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO USO DE MEDICAMENTOS EM LACTANTES

A segurança na administração de medicamentos durante a lactação é um aspecto crucial da prática médica, exigindo uma avaliação detalhada dos riscos e benefícios para a mãe e o lactente. Segundo Hale, os medicamentos são classificados em categorias de risco para uso na lactação. *Os de nível 1 (L1) são os mais seguros, enquanto os de nível 5 (L5) são contraindicados. Os níveis 2 (L2), 3 (L3) e 4 (L4) são considerados, respectivamente, seguros, moderadamente seguros e possivelmente perigosos* (HALE, 2006).

A plataforma e-lactancia é uma referência amplamente utilizada que oferece informações sobre a compatibilidade de medicamentos com a amamentação. Baseia-se em uma extensa revisão da literatura científica e das evidências disponíveis para classificar medicamentos em quatro categorias: *"Compatível", "Compatibilidade provável", "Compatibilidade limitada" e "Incompatível"*. Estas categorias consideram a capacidade de transferência dos medicamentos para o leite materno e os potenciais efeitos adversos sobre o lactente, proporcionando orientações valiosas para a prescrição segura durante a lactação.

Hale também classifica o risco de efeitos adversos para o lactente segundo a idade do bebê como: baixo risco (seis a 18 meses), risco moderado (dois a seis meses) e alto risco (prematuros, recém-nascidos, lactentes clinicamente instáveis ou com função renal debilitada) (HALE, 2006). Todavia, estudos indicam que os lactentes com menos de 2 meses de idade, e especialmente aqueles com menos de 1 mês, são os mais suscetíveis aos

efeitos adversos dos medicamentos no leite materno. Quase 80% das reações adversas ocorreram nos primeiros 2 meses pós-parto (ANDERSON, MANOGUERRA, VALDÉS, 2016). Recém-nascidos prematuros têm maior risco de incorrer em efeitos colaterais de medicamentos porque nem a depuração nem a competência funcional de barreiras como a barreira hematoencefálica estão completamente desenvolvidas e, além disso, o metabolismo hepático e a excreção renal ainda são imaturos (BERTINO et al., 2012).

A idade de uma criança também faz diferença no volume total de leite consumido; uma droga que aparece em concentrações mínimas no leite pode apresentar um problema significativo quando se considera que 1000 mL de leite podem ser consumidos em um dia por uma criança, especialmente durante os primeiros 6 meses de vida. Em crianças mais velhas, a dieta inclui outros itens, então o leite não compõe a ingestão total (BERTINO et al., 2012).

A maioria dos medicamentos atinge concentrações no leite materno muito abaixo de um nível terapêutico para um lactente, muito raramente podem alcançar quantidades tóxicas. No entanto, quando um medicamento de meia-vida longa, mesmo em dose relativamente baixa, pode se acumular ocasionando sintomas no lactente. Assim, o bebê deve ser monitorado para possíveis efeitos colaterais e para sintomas possivelmente causados pelo medicamento (BERTINO et al., 2012).

A exposição do lactente a um fármaco por meio do leite materno pode ser predita quantitativamente a partir de algumas medidas, dentre elas, as mais aplicadas são a razão leite-plasma e a dose relativa no lactente. A razão leite-plasma baseia-se na quantidade do fármaco transferido para o leite, ou seja, compreende na razão entre concentração do fármaco no plasma e no leite em estado de equilíbrio. A dose relativa do lactente deve ser menor que 10% para que o fármaco seja considerado seguro. Quando esse valor for maior que 25%, é considerado risco elevado para efeitos adversos em lactentes. Esse método também possui limitações para aplicação prática, pois se baseia no princípio de que mãe e filho possuem mesma absorção, metabolização e excreção (CHAVES; LAMOUNIER, 2004).

Estudos demonstram que mais de 50% das mulheres utilizam pelo menos um medicamento durante o período da lactação. Analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos são utilizados com maior frequência pelas lactantes no período do pós-parto, sendo mais comum em parto cesariano. Os antidepressivos destacam-se pelo seu uso à longo prazo. (QUEMEL et al., 2021). Outras situações frequentes, como mastite, infecções e transtornos depressivos, podem demandar o uso de medicamentos no puerpério. A administração de medicamentos por mulheres que amamentam é um dos fatores frequentes de interrupção precoce da lactação (RAMINELLI; HAHN, 2019).

O Quadro 1 apresenta uma análise comparativa dos medicamentos classificados como L1 e L2 no sistema de Hale, correlacionando essas classificações com as categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia. A tabela inclui também a capacidade de transferência para o leite materno, descrita como baixa, moderada ou alta. Este comparativo tem como objetivo fornecer uma visão clara sobre a segurança dos medicamentos e evitar um desmame precoce de lactentes.

Quadro 1 - Medicamentos classificados como seguros (L1 e L2) no sistema de Hale, as categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia e a capacidade de transferência para o leite materno.

Medicamento	Hale	Classificação e-lactância	Capacidade de transferência para o leite materno.
Abacavir	L2	Não classificado	Baixa
Acebutolol	L2	Compatível	Baixa
Aciclovir	L2	Compatível	Moderada
Ácido Acetilsalicílico	L2	Compatível	Moderada
Albendazol	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Alendronato de sódio	L2	Não classificado	Moderada
Alisquireno	L2	Compatibilidade provável	Baixa
Alopurinol	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Ambroxol	L2	Compatível	Moderada
Amilorida	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Aminofilina	L2	Compatibilidade limitada	Alta
Amoxicilina	L1	Compatível	Moderada
Ampicilina	L1	Compatível	Moderada
Anlodipino besilato	L2	Compatível	Moderada
Apixabana	L2	Compatível	Baixa
Azitromicina	L1	Compatível	Moderada
Aztreonam	L1	Compatível	Moderada
Baclofeno	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Benzoilmetronidazol	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Besafibrato	L2	Não classificado	Baixa
Biperideno	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Bisacodil	L1	Compatível	
Budesonida	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Cafeína	L2	Compatibilidade provável	Moderada
Canagliflozina	L2	Compatível	Baixa
Candesartan	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Captopril	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Carbamazepina	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Carbetocina	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Carbocisteína	L2	Compatível	Moderada
Carvedilol	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Cefaclor	L1	Compatível	Moderada
Cefadroxil	L1	Compatível	Moderada
Cefalexina	L1	Compatível	Moderada
Cefazolina	L1	Compatível	Moderada
Cefotaxima	L1	Compatível	Moderada
Cefoxitina	L1	Compatível	Moderada
Cefprozil	L1	Compatível	Moderada
Ceftazidima	L1	Compatível	Moderada
Ceftriaxona	L1	Compatível	Moderada
Cefuroxima acetil	L1	Compatível	Moderada
Cetirizina	L2	Compatível	Moderada
Cetoconazol	L2	Compatível	Moderada
Cetotifeno	L2	Compatível	Moderada
Cilostazol	L2	Não classificado	Moderada
Cimetidina	L2	Compatível	Moderada
Ciproeptadina	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Ciprofibrato	L2	Não classificado	Baixa
Claritromicina	L1	Compatível	Moderada
Clavulanato de potássio	L1	Compatível	Moderada
Clemastina	L2	Compatível	Moderada
Clindamicina	L2	Compatível	Moderada
Clorpropamida	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Clortalidona	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Colchicina	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Condroitina	L2	Não classificado	Baixa
Dapagliflozina	L2	Compatível	Baixa

Quadro 1 - Medicamentos classificados como seguros (L1 e L2) no sistema de Hale, as categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia e a capacidade de transferência para o leite materno. (continuação)

Medicamento	Hale	Classificação e-lactância	Capacidade de transferência para o leite materno.
Desloratadina	L2	Compatível	Moderada
Dipiridamol	L2	Compatível	Moderada
Dipirona	L2	Compatível	Baixa
Dobutamina	L2	Compatível	Moderada
Donepezila	L2	Compatível	Moderada
Doxazosina	L2	Compatível	Moderada
Enalapril	L2	Compatível	Moderada
Enoxaparina	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Eplerenona	L2	Compatível	Baixa
Esomeprazol	L2	Compatível	Moderada
Espironolactona	L2	Compatível	Moderada
Exenatida	L2	Compatível	Baixa
Famotidina	L2	Compatível	Moderada
Fenproporex	L2	Não classificado	Moderada
Fexofenadina	L2	Compatível	Moderada
Furosemida	L2	Compatível	Moderada
Gabapentina	L2	Compatível	Moderada
Glicazida	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Glimepirida	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Glipizida	L2	Compatibilidade limitada	Baixa
Glucagon	L2	Compatível	Baixa
Hidralazina	L2	Compatível	Moderada
Hidroclorotiazida	L2	Compatível	Moderada
Hidroxicloroquina	L2	Compatível	Moderada
Hidroxizina	L2	Compatível	Moderada
Ibandronato	L2	Compatível	Baixa
Indapamida	L2	Compatível	Moderada
Insulina	L1	Compatível	Baixa
Isoniazida	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Labetalol	L2	Compatível	Moderada
Lansoprazol	L2	Compatível	Moderada
Loratadina	L2	Compatível	Moderada
Losartana	L2	Compatível	Moderada
Metformina	L2	Compatível	Baixa
Metildopa	L2	Compatível	Moderada
Metoclopramida	L2	Compatível	Moderada
Metronidazol	L2	Compatível	Moderada
Miconazol	L2	Compatível	Moderada
Omeprazol	L2	Compatível	Moderada
Ondansetrona	L2	Compatível	Moderada
Oseltamivir	L2	Compatível	Moderada
Penicilina	L1	Compatível	Moderada
Perindopril	L2	Compatível	Moderada
Pindolol	L2	Compatível	Moderada
Piperacilina	L1	Compatível	Moderada
Propranolol	L2	Compatível	Moderada
Rifampicina	L2	Compatível	Moderada
Rosuvastatina	L2	Compatível	Moderada
Saxagliptina	L2	Compatível	Baixa
Sibutramina	L2	Compatibilidade limitada	Moderada
Sitagliptina	L2	Compatível	Baixa
Terbinafina	L2	Compatível	Moderada
Verapamil	L2	Compatível	Moderada

A concentração do medicamento no leite em relação à concentração no plasma materno é calculada com base na razão entre a concentração do medicamento no leite e a concentração no plasma da mãe, geralmente expressa como uma porcentagem. Conforme discutido na seção anterior, a concentração no leite materno pode ser menor ou maior do que no plasma materno, dependendo das características do medicamento e da sua distribuição no corpo. A capacidade de transferência dos medicamentos para o leite materno é classificada em três categorias com base na quantidade do medicamento que é transferida para o leite em relação à dose administrada à mãe. Medicamentos classificados como "*Baixa*" têm uma transferência inferior a 1%, "*Moderada*" indica uma transferência entre 1% e 4%, e "*Alta*" refere-se a uma transferência de 10% a 20% da dose materna (HALE, 2020). Essas categorias também são usadas para avaliar o risco de exposição do lactente ao medicamento e podem orientar as decisões sobre a continuidade do uso durante a lactação.

Os medicamentos classificados como L3 no sistema de Hale são considerados moderadamente seguros, indicando que, embora o uso desses medicamentos durante a amamentação seja geralmente aceitável, deve ser monitorado devido ao potencial de efeitos adversos. O Quadro 2 apresenta uma análise detalhada desses medicamentos, incluindo também suas respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, bem como a capacidade de transferência para o leite materno e os efeitos potenciais sobre o lactente. Além disso, são descritos os possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência do medicamento para o leite materno, categorizada como baixa, moderada ou alta. Essas informações permitem uma avaliação crítica dos riscos e a tomada de decisão sobre o uso de medicamentos classificados como L3 durante a lactação, equilibrando a necessidade terapêutica da mãe com a proteção da saúde do lactente.

Quadro 2 - Medicamentos classificados como moderadamente seguros (L3) no sistema de Hale, as respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, seus possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência para o leite materno.

Fármaco	Classificação e-lactancia	Possíveis efeitos sobre o lactente	Capacidade de transferência para o leite materno.
Acetazolamida	Compatibilidade provável	Pode causar acidose metabólica, hipotensão e letargia.	Alta
Ácido mefenâmico	Compatibilidade provável	Irritação gastrointestinal, efeitos na função renal	Moderada
Ácido nalidíxico	Compatibilidade limitada	Nefrotoxicidade, alterações hematológicas	Moderada
Alprazolam	Compatibilidade limitada	Sedação, hipotonia, alterações no comportamento	Alta
Amitriptilina	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos anticolinérgicos, alterações no sono	Alta
Anfotericina B	Compatível	Nefrotoxicidade, efeitos hematológicos	Baixa
Atazanavir	Não classificado	Efeitos gastrointestinais, alterações na função hepática	Moderada
Atenolol	Compatibilidade limitada	Bradicardia, hipotensão	Moderada
Atorvastatina	Incompatível	Efeitos musculares, alterações hepáticas	Moderada
Azatioprina	Incompatível	Supressão da medula óssea, infecções	Moderada
Betametasona	Compatibilidade provável	Efeitos sobre o crescimento, supressão adrenal	Moderada
Betametasona	Não classificado	Efeitos sobre o crescimento, supressão adrenal	Moderada
Bisoprolol	Compatibilidade limitada	Bradicardia, hipotensão	Moderada
Boceprevir	Não classificado	Efeitos gastrointestinais, alterações hepáticas	Baixa
Bromazepam	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Alta

Quadro 2 - Medicamentos classificados como moderadamente seguros (L3) no sistema de Hale, as respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, seus possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência para o leite materno. (continuação)

Fármaco	Classificação e-lactancia	Possíveis efeitos sobre o lactente	Capacidade de transferência para o leite materno.
Bupropiona	Compatibilidade provável	Alterações no comportamento, insônia	Moderada
Buspirona	Não classificado	Efeitos gastrointestinais, sedação	Alta
Canamicina	Compatibilidade limitada	Nefrotoxicidade, ototoxicidade	Moderada
Carbonato de lítio	Incompatível	Toxicidade neurológica, distúrbios gastrointestinais	Baixa
Carisoprodol	Não classificado	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Celecoxibe	Compatibilidade limitada	Distúrbios gastrointestinais, efeitos cardiovasculares	Baixa
Cetoprofeno	Compatibilidade provável	Irritação gastrointestinal, efeitos renais	Moderada
Cetorolaco	Compatibilidade limitada	Irritação gastrointestinal, efeitos renais	Moderada
Ciclobenzaprina	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos anticolinérgicos	Moderada
Ciprofloxacina	Compatibilidade limitada	Diarreia, reações alérgicas	Moderada
Cisaprida	Não classificado	Distúrbios gastrointestinais, efeitos cardiovasculares	Moderada
Citalopram	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Clobazam	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Clomipramina	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos anticolinérgicos	Alta
Clonazepam	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Alta
Clonidina	Compatibilidade limitada	Hipotensão, sedação	Moderada
Clopidogrel	Não classificado	Sangramentos, efeitos hemorrágicos	Baixa
Cloranfenicol	Incompatível	Supressão da medula óssea, efeitos gastrointestinais	Moderada
Clordiazepóxido	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Alta
Cloroquina	Compatível	Efeitos gastrointestinais, alterações oculares	Moderada
Cloxazolam	Não classificado	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Codeína	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos gastrointestinais	Moderada
Darunavir	Não classificado	Efeitos gastrointestinais, alterações hepáticas	Moderada
Desvenlafaxina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Dexametasona	Compatibilidade provável	Efeitos sobre o crescimento, supressão adrenal	Moderada
Diazepam	Incompatível	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Alta
Diclofenaco	Compatibilidade provável	Distúrbios gastrointestinais, efeitos renais	Moderada
Dihidroergotamina	Incompatível	Náusea, efeitos vasculares	Moderada
Diltiazem	Compatibilidade limitada	Potencial risco de bradicardia, hipotensão.	Moderada
Doxepina	Incompatível	Sedação, alterações no sono	Moderada
Doxiciclina	Compatibilidade limitada	Pode causar descoloração dentária, inibição do crescimento ósseo.	Moderada
Droperidol	Não classificado	Sedação, distúrbios gastrointestinais	Moderada
Duloxetina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Escitalopram	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Estazolam	Não classificado	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Etodolaco	Não classificado	Distúrbios gastrointestinais, efeitos renais	Moderada
Fenitoína	Compatibilidade limitada	Toxicidade neurológica, distúrbios gastrointestinais	Moderada
Fentanil	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos respiratórios	Moderada

Quadro 2 - Medicamentos classificados como moderadamente seguros (L3) no sistema de Hale, as respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, seus possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência para o leite materno. (continuação)

Fármaco	Classificação e-lactancia	Possíveis efeitos sobre o lactente	Capacidade de transferência para o leite materno.
Finasterida	Compatibilidade provável	Efeitos hormonais, reações alérgicas	Baixa
Fluconazol	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais (diarreia, cólicas), possíveis alterações hepáticas, e raramente erupções cutâneas.	Moderada
Fluoxetina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Flurazepam	Não classificado	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Alta
Ganciclovir	Compatibilidade limitada	Nefrotoxicidade, efeitos hematológicos	Moderada
Ibuprofeno	Compatível	Irritação gastrointestinal, efeitos renais	Moderada
Imipramina	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos anticolinérgicos	Moderada
Indometacina	Compatibilidade limitada	Irritação gastrointestinal, efeitos renais	Moderada
Lacosamida	Não classificado	Sedação, alterações neurológicas	Moderada
Lamotrigina	Compatibilidade limitada	Sonolência, sedação, irritabilidade, erupções cutâneas.	Moderada
Lovastatina	Incompatível	Potencial risco de toxicidade muscular, efeitos no fígado.	Moderada
Midazolam	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Minociclina	Compatibilidade limitada	Descoloração dentária, inibição do crescimento ósseo.	Moderada
Mirtazapina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, sedação	Moderada
Nimesulida	Não classificado	Potencial risco de efeitos gastrointestinais, hepatotoxicidade.	Moderada
Nitrofurantoína	Compatibilidade provável	Efeitos gastrointestinais, reações alérgicas	Baixa
Nortriptilina	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos anticolinérgicos	Moderada
Oxcarbazepina	Compatibilidade provável	Sedação, alterações neurológicas	Moderada
Paroxetina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Prednisona	Compatível	Efeitos sobre o crescimento, supressão adrenal	Moderada
Quetiapina	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Sertralina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Sumatriptano	Compatibilidade limitada	Sonolência, irritabilidade.	Moderada
Tamoxifeno	Incompatível	Efeitos hormonais, náusea	Baixa
Topiramato	Compatibilidade limitada	Efeitos neurológicos, distúrbios gastrointestinais	Moderada
Tramadol	Compatibilidade limitada	Sonolência, depressão respiratória.	Moderada
Trazodona	Compatibilidade provável	Sedação, efeitos gastrointestinais	Moderada
Venlafaxina	Compatibilidade limitada	Efeitos gastrointestinais, alterações no sono	Moderada
Zidovudina	Compatibilidade limitada	Anemia, efeitos gastrointestinais	Moderada
Zolpidem	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada
Zopiclona	Compatibilidade limitada	Sedação, efeitos sobre o comportamento	Moderada

Os medicamentos classificados como L4 (possivelmente perigosos) e L5 (contraindicados) são aqueles que apresentam um risco significativo para o lactente, e sua administração deve ser cuidadosamente avaliada e, frequentemente, evitada. A

classificação L4 indica que há evidências que sugerem possíveis riscos para o lactente, mas que podem ser usados em situações em que os benefícios para a mãe superam os riscos potenciais. Já a classificação L5 reflete uma alta probabilidade de efeitos adversos graves no lactente, tornando esses medicamentos geralmente contraindicados durante a amamentação. O uso desses medicamentos deve ser evitado sempre que possível, e alternativas mais seguras devem ser consideradas para proteger a saúde do lactente (HALE, 2020). O Quadro 3 apresenta os medicamentos classificados como L4 (possivelmente perigosos) e L5 (contraindicados) no sistema de Hale, as respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, seus possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência para o leite materno.

Quadro 3 - Medicamentos classificados como L4 (possivelmente perigosos) e L5 (contraindicados) no sistema de Hale, as respectivas categorias de compatibilidade fornecidas pelo e-lactancia, seus possíveis efeitos sobre o lactente e a capacidade de transferência para o leite materno.

Medicamento	Classificação Hale	Classificação e-lactancia	Transferência para o leite materno.	Possíveis efeitos sobre o lactente
Ácido valpróico	L5	Compatibilidade provável	Moderada	Sedação, problemas hepáticos, alterações hematológicas
Acitretina	L4	Incompatível	Alta	Toxicidade potencial com base no perfil do fármaco.
Amiodarona	L5	Compatibilidade limitada	Baixa	Risco de toxicidade tireoidiana, bradicardia, arritmias.
Bromocriptina	L5	Compatibilidade limitada	Moderada	Inibição da lactação, hipotensão, efeitos neurológicos.
Ciclofosfamida	L4	Incompatível	Moderada	Supressão da medula óssea, náusea
Ciclosporina	L4	Compatibilidade limitada	Baixa	Toxicidade renal, efeitos imunossupressores
Cisplatina	L4	Incompatível	Baixa	Potencial para efeitos tóxicos severos, incluindo efeitos renais e hematológicos.
Clorpromazina	L5	Compatibilidade limitada	Moderada	Potencial risco de efeitos sedativos e extrapiramidais.
Clozapina	L5	Incompatível	Moderada	Potencial risco de agranulocitose, sedação, convulsões.
Fenobarbital	L5	Compatibilidade limitada	Alta	Sedação, efeitos sobre o comportamento
Metotrexato	L4	Incompatível	Moderada	Supressão da medula óssea, toxicidade hepática, efeitos gastrointestinais.
Morfina	L5	Compatibilidade limitada	Moderada	Potencial para sedação e depressão respiratória.
Tetraciclina	L4	Compatível	Moderada	Descoloração dentária, inibição do crescimento ósseo.

5. MEDICAMENTOS QUE ALTERAM A PRODUÇÃO DE LEITE PELA NUTRIZ

Galactagogos são fármacos que auxiliam na iniciação e manutenção da produção adequada de leite, através do bloqueio dos receptores de dopamina, resultando em aumento dos níveis séricos de prolactina com consequente aumento da produção de leite (HANNAN et al., 2023). Todavia, cabe ressaltar que a estimulação mecânica do complexo

areolomamilar pela sucção do lactente é o estímulo mais importante à indução e manutenção da lactação, pois promove a secreção de prolactina pela hipófise anterior e de ocitocina pela hipófise posterior. A utilização de fármacos galactagogos deve ser reservada somente para quando essas medidas não obtêm sucesso (SZAWKA et al., 2024).

Os fármacos mais utilizados com o intuito de induzir ou aumentar a produção do leite na lactação estão mostrados no Quadro 3, bem como suas principais características, doses e efeitos adversos.

Quadro 3 - Fármacos mais usados clinicamente para induzir a lactação.

Fármaco	Mecanismo de ação	Dose recomendada	Efeitos adversos
Domperidona	Estimula a secreção de prolactina e também apresenta ação antagonista da dopamina.	10 a 30 mg, três vezes ao dia.	Bem tolerada. Apresenta menor lipossolubilidade e maior peso molecular que a metoclopramida, o que a torna menos permeável à barreira hematoencefálica e, portanto, mais segura que esta última devido ao menor risco de efeitos extrapiramidais.
Metoclopramida	Possui efeito prolactinogênico dose-dependente.	10 mg, três vezes ao dia, durante 1 a 2 semanas	Bem tolerado, mas pode causar efeitos colaterais extrapiramidais na mãe, como tremor, bradicinesia e outras reações distônicas. Pequena quantidade é transferida para o leite.
Sulpiride	Efeito neutralizante da ação inibitória da dopamina sobre a secreção de prolactina ocasiona aumento dos seus níveis séricos.	50 mg, três vezes ao dia	Sintomas extrapiramidais, sonolência.
Clorpromazina	Aumento significativo do volume de leite e elevação dos níveis séricos de prolactina.	25-100 mg, três vezes ao dia	Sintomas extrapiramidais, sonolência. Relatos de sonolência e letargia nos lactentes.

Fonte: Bulário Anvisa.

Devido à sua segurança, na prática clínica os fármacos mais usados como galactagogos são a metoclopramida e a domperidona. Não há evidências de que esses agentes estimulem a produção de leite em mulheres com níveis elevados de prolactina ou com tecido mamário inadequado à lactação. Contudo, elas são eficientes em muitas mães de crianças pré-termo (CHAVES; LAMOUNIER, 2004).

Em relação aos fármacos que diminuem a produção de leite, a cabergolina é comercializada com a indicação clínica de aumento de prolactina e, consequente, supressão da lactação pela nutriz. Existem também outros fármacos conhecidos por apresentarem o efeito de suprimirem a lactação, a exemplo: estrógenos, bromocriptina, cabergolide, ergotamina, ergometrina, lisurida, levodopa, pseudoefedrina, nicotina, bupropiona, diuréticos e testosterona (CHAVES, LAMOUNIER, CÉSAR, 2007).

6. PRINCÍPIOS BÁSICOS PARA USO DE FÁRMACOS DURANTE A AMAMENTAÇÃO

O Quadro a seguir apresenta alguns aspectos práticos para a tomada de decisões pelo profissional de saúde em relação ao uso de fármacos durante a amamentação.

Risco/benefício	Avaliar a necessidade e o benefício da terapia medicamentosa para a condição na qual está sendo indicada.
Experiência prévia	Preferir fármacos já estudados, sabidamente seguro para a criança e pouco excretado no leite humano.
Via de administração	Preferir a terapia tópica ou local à oral e à parenteral, quando possível e indicado.
Tempo de ação	Evitar fármacos de ação prolongada.
Aprazamento	Programar o horário de administração do fármaco à mãe a fim de evitar que o pico do medicamento no sangue e no leite materno coincida com o horário da amamentação. A exposição do lactente ao fármaco pode ser diminuída, se administrado imediatamente antes ou logo após a mamada ou antes do maior período de sono da criança.
Dosagem sérica	Em tratamentos maternos prolongados, onde há risco para a criança, realizar monitoramento sérico do fármaco no lactente.
Orientação aos pais	Informar os pais sobre o uso do fármaco durante a amamentação e sobre os riscos de possíveis efeitos colaterais sobre o lactente, principalmente em medicamentos de uso crônico. Orientar sobre a importância de observar a criança com relação aos possíveis efeitos colaterais, tais como alteração do padrão alimentar, hábitos de sono, agitação, tônus muscular, distúrbios gastrintestinais.

Fonte: Adaptado de Chaves, Lamounier & César (2007).

REFERÊNCIAS

[1] ANDERSON, P. O.; MANOGUERRA, A. S.; VALDÉS, V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. Clinical Pediatrics, v. 55, p. 236-244, 2016.

[2] BABIC, A. et al. Association between breastfeeding and ovarian cancer risk. JAMA Oncology, v. 6, n. 6, p. e200421, 2020. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0421 Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] BERTINO, E. et al. Drugs and breastfeeding: instructions for use. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 25, p. 70-72, 2012.

[4] BERTINO, E. et al. Medicamentos e amamentação: instruções de uso. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 25, supl. 4, p. 70-72, 2012.

[5] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de dois anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 265 p.

[6] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 92 p.

[7] CHAVES, R. G.; LAMOUNIER, J. A. Breastfeeding and maternal medications. Jornal de Pediatria, v. 80, p. 189-198, 2004.

[8] CHAVES, R. G.; LAMOUNIER, J. A.; CÉSAR, C. C. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. Revista Paulista de Pediatria, v. 25, n. 3, p. 276-288, 2007.

[9] HALE, T. W. Medications and mothers' milk. 19. ed. New York: Springer Publishing Company, 2021.

[10] HANNAN, F. M. et al. Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. Nature Reviews Endocrinology, v. 19, p. 46-61, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-022-00753-9 Acesso em: 12 mar. 2026.

[11] LAWRENCE, R. A. Physiology of lactation. In: LAWRENCE, R. A.; LAWRENCE, R. M. (ed.). Breastfeeding. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022. p. 58-92.

[12] PINHEIRO, A. L. B.; OLIVEIRA, M. F. P. L.; ALMEIDA, S. G. Consequências do desmame precoce: uma revisão de literatura. E-Acadêmica, v. 3, n. 1, p. e2131112, 2022. Disponível em: https://eacademica.org/eacademica/article/view/1112 Acesso em: 12 mar. 2026.

[13] QUEMEL, G. K. C. et al. O uso de medicamentos no período da amamentação: uma revisão da literatura. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 6, p. 62038-62057, 2021. DOI: https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-537 Acesso em: 12 mar. 2026.

[14] RAMINELLI, M.; HAHN, S. R. Medicamentos na amamentação: quais as evidências? Ciência & Saúde Coletiva, v. 24, p. 573-587, 2019. DOI: https://doi.org/10.1590/1413-81232018242.30052016 Acesso em: 12 mar. 2026.

[15] SCHWARZ, E. B.; NOTHNAGLE, M. The maternal health benefits of breastfeeding. American Family Physician, v. 91, n. 9, p. 602-604, 2015.

[16] SEIXAS MOURA, E. et al. Aleitamento materno: a importância da nutrição materna. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 6, p. 33201-33214, 2023. DOI: https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-300 Acesso em: 12 mar. 2026.

[17] SINGH, S. P.; MUKADAM, S. S.; BISHT, S. An extensive investigation into the bioactive component of breast milk, lactation, and clinical application of galactagogues: a review. The Journal of Phytopharmacology, v. 13, n. 2, p. 114-121, 2024.

[18] SZAWKA, R. E. et al. Lactation and the control of the prolactin secretion. In: BRUNTON, P. J.; GRATTAN, D. R. (ed.). Neuroendocrine regulation of mammalian pregnancy and lactation. Cham: Springer, 2024. (Masterclass in Neuroendocrinology, v. 15).

[19] YUEN, M. et al. The effects of breastfeeding on maternal mental health: a systematic review. Journal of Women's Health, v. 31, n. 6, p. 787-807, 2022. DOI: https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0504 Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 4

Fatores que influenciam a farmacocinética na população pediátrica

Carine Viana
Pedro Henrique Ieggli

Resumo: A farmacocinética envolve os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos no organismo. A maturação e o desenvolvimento de órgãos e sistemas enzimáticos influenciam diretamente a farmacocinética dos medicamentos. Na faixa etária de 0 a 18 anos, crianças e adolescentes encontram-se em constante crescimento e desenvolvimento, apresentando diferentes características fisiológicas ao longo desse período, com implicações diretas na determinação de doses seguras e eficazes de medicamentos. A maioria dos estudos clínicos utilizados para a definição das doses de medicamentos foi conduzida em populações adultas, sendo frequentemente realizada apenas a adaptação da dose para crianças com base no peso corporal. No entanto, a determinação de doses adequadas para pacientes pediátricos representa um desafio, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos variam entre as diferentes faixas etárias, mesmo quando normalizados pelo peso corporal. Além disso, os pacientes pediátricos podem apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos dos fármacos, e considerá-los como adultos em miniatura pode aumentar o risco de toxicidade medicamentosa. Nas últimas décadas, o conhecimento sobre os processos de absorção e distribuição de fármacos em neonatos, lactentes e crianças tem aumentado significativamente. Entretanto, o impacto das mudanças fisiológicas relacionadas à idade sobre a farmacocinética, a farmacodinâmica e os requisitos posológicos ainda não é totalmente compreendido. Os diversos fatores que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos evoluem em direção aos valores observados em adultos em ritmos distintos de desenvolvimento, o que pode exigir ajustes contínuos nos regimes de dosagem ao longo do crescimento. A farmacogenômica investiga fatores genéticos que contribuem para a variabilidade interindividual na resposta aos medicamentos e busca aplicar esse conhecimento para otimizar a farmacoterapia. Nesse contexto, torna-se necessário ampliar as pesquisas que avaliem a influência da farmacogenômica na definição de doses na população pediátrica, considerando também fatores fisiológicos relacionados ao desenvolvimento que podem interferir na biodisponibilidade e na disposição dos medicamentos. A ontogênese refere-se ao conjunto de transformações que ocorrem desde a concepção até a maturidade do indivíduo. Evidências indicam que a interação entre ontogenia e farmacogenômica pode influenciar a forma como algoritmos de extrapolação de doses de adultos para pacientes pediátricos, baseados em informações genéticas, devem ser aplicados. Assim, o cuidado ao paciente pediátrico requer conhecimento integrado da farmacocinética, da farmacodinâmica, da farmacogenômica e dos processos ontogênicos que caracterizam essa população. Apesar dos avanços no conhecimento da farmacologia pediátrica, ainda existem lacunas importantes na compreensão desses processos. Dessa forma, profissionais de saúde devem manter-se atualizados e buscar continuamente evidências científicas robustas que auxiliem na tomada de decisão clínica e na promoção do uso seguro e racional de medicamentos em pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Pediatria, Farmacocinética Pediátrica, Ontogenia, Farmacogenômica.

1. INTRODUÇÃO

Os estudos clínicos farmacocinéticos na população pediátrica começaram a se desenvolver de forma mais consistente a partir da década de 1970, em grande parte devido às preocupações éticas relacionadas à inclusão de crianças em pesquisas clínicas. Desde então, diversos estudos têm demonstrado diferenças significativas nos parâmetros farmacológicos entre crianças e adultos. Parâmetros farmacocinéticos, incluindo meia-vida, volume de distribuição e depuração plasmática, variam entre as diferentes faixas etárias, mesmo quando normalizados pelo peso corporal. Além do tamanho corporal, a idade constitui um importante determinante da farmacocinética, uma vez que há variabilidade em fatores como composição corporal, funções dos órgãos, vias metabólicas e atividade dos receptores farmacológicos (LU, ROSENBAUM, 2014).

Atualmente, um dos principais desafios na implementação da medicina personalizada em pediatria é a determinação de regimes posológicos adequados para crianças. A maioria dos estudos de dosagem de medicamentos foi conduzida em populações adultas, sendo frequentemente realizada a extrapolação das doses para crianças com base no peso ou na superfície corporal. No entanto, o crescimento e o desenvolvimento desde o nascimento até a idade adulta representam um sistema biológico dinâmico, com mudanças fisiológicas contínuas que impactam diretamente a determinação de doses eficazes e seguras dos medicamentos (WILSON et al., 2020).

A maturação e o desenvolvimento de órgãos e sistemas enzimáticos influenciam diretamente a farmacocinética (PK) dos medicamentos, podendo resultar em variações importantes na eficácia e na segurança terapêutica. Os processos de ontogenia são complexos e não lineares, tornando a população pediátrica altamente heterogênea e, portanto, o desenvolvimento dos processos que contribuem para a disposição dos fármacos no organismo não pode ser descrito por um único padrão uniforme (LENOIR et al., 2021). Diversos parâmetros fisiológicos também sofrem mudanças durante os primeiros estágios da vida, podendo influenciar significativamente a disposição dos medicamentos. Dentre esses fatores, as alterações anatômicas e funcionais do fígado e dos rins exercem grande influência sobre a farmacocinética.

As informações sobre a absorção e distribuição de fármacos em neonatos, lactentes e crianças aumentaram consideravelmente nas últimas décadas. No entanto, o impacto específico das alterações relacionadas à idade sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e necessidade de ajuste de dose ainda não é completamente compreendido. Os diversos fatores que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica amadurecem em ritmos distintos ao longo do desenvolvimento, aproximando-se gradualmente dos valores observados em adultos. Dessa forma, os regimes posológicos frequentemente necessitam de ajustes contínuos em neonatos, lactentes e crianças (LU, ROSENBAUM, 2014).

2. FARMACOCINÉTICA PEDIÁTRICA

A farmacocinética estuda o trajeto que os fármacos percorrem pelo organismo, envolvendo os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Durante o desenvolvimento infantil, diversos sistemas fisiológicos ainda se encontram em processo de maturação, o que faz com que os mecanismos farmacocinéticos nas crianças sejam significativamente diferentes daqueles observados em adultos. Esses fatores influenciam diretamente a seleção do medicamento, a definição da dose, o intervalo posológico e a escolha da forma farmacêutica na prática clínica pediátrica.

A população pediátrica é composta por diversas subpopulações com características fisiológicas distintas. Na faixa etária de 0 a 18 anos, crianças e adolescentes encontram-se em contínuo processo de crescimento e desenvolvimento, apresentando características fisiológicas diferentes ao longo desse período. O crescimento e o desenvolvimento ocorrem de forma particularmente acelerada durante os primeiros dois anos de vida. O peso corporal aproximadamente dobra aos seis meses de idade e triplica ao final do primeiro ano. A área de superfície corporal (ASC) também aumenta rapidamente, podendo dobrar durante o primeiro ano de vida. Além disso, as proporções de água corporal, gordura e proteínas sofrem alterações contínuas ao longo da infância (LU, ROSENBAUM, 2014). Consequentemente, não é possível considerar a população pediátrica como um grupo homogêneo.

A diretriz para investigações clínicas na população pediátrica do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) estratifica essa população em: recém-nascido (0 a 27 dias), lactente (28 dias a 23 meses), criança (2 a 11 anos) e adolescente (12 a 18 anos) (ICH, 2017).

Entre os principais problemas relacionados à prescrição pediátrica, destaca-se a escassez de ensaios clínicos realizados em crianças, o que gera incertezas quanto à eficácia e à segurança de diversos medicamentos nesse grupo populacional. A prescrição de medicamentos em crianças frequentemente baseia-se na extrapolação de dados obtidos em adultos. Todavia, os pacientes pediátricos apresentam maior vulnerabilidade aos efeitos dos fármacos, e considerá-los como “adultos em miniatura” pode expô-los a maior risco de toxicidade medicamentosa. A via intravascular garante biodisponibilidade máxima, porém pode apresentar algumas limitações na prática clínica. Em recém-nascidos, o pequeno calibre das veias frequentemente dificulta o acesso venoso, e a necessidade de administração de pequenos volumes pode aumentar o risco de erros de diluição e de dose (DOMINGOS et al., 2010).

3. ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Os medicamentos administrados por via extravascular devem ser absorvidos para atingir a circulação sistêmica, ao contrário da administração intravenosa. Este processo é caracterizado por dois parâmetros importantes, a taxa e a extensão da absorção do fármaco. O primeiro afeta o início de ação da droga, e o segundo controla essencialmente a exposição sistêmica ao fármaco (LU, ROSENBAUM, 2014).

Várias alterações anatômicas e fisiológicas relacionadas à idade podem afetar a absorção via oral do medicamento (KOREN, 2017). A secreção gástrica apresenta pH relativamente elevado ao nascimento, devido à baixa secreção ácida, ocorrendo acidificação progressiva nas primeiras semanas de vida (DOMINGOS et al., 2010). Gradualmente, os valores de pH aproximam-se daqueles observados em adultos (pH 1–3) ao longo dos primeiros anos de vida (VAN DEN ANKER et al., 2018). As diferenças no pH afetam a ionização de fármacos em neonatos e lactentes, afetando diretamente a sua biodisponibilidade. Por exemplo, ácidos fracos como fenitoína e fenobarbital aumentam a ionização em condições de pH gástrico elevado e podem ter a biodisponibilidade reduzida. Contrariamente, a biodisponibilidade dos antibióticos betalactâmicos pode estar aumentada em neonatos (LU, ROSENBAUM, 2014).

O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são determinantes da taxa e da extensão da absorção do fármaco. O tempo de esvaziamento gástrico em prematuros e

recém-nascidos é prolongado e irregular, podendo levar até 8 horas para o processo se completar. Assim, o esvaziamento gástrico prolongado pode retardar o início da absorção e modificar a biodisponibilidade de alguns fármacos, devido ao maior tempo de permanência no estômago (KOREN, 2017; LU, ROSENBAUM, 2014). A velocidade de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos 6 a 8 meses de idade, em razão da imaturidade na regulação da motilidade gástrica (VAN DEN ANKER et al., 2018). A área superficial intestinal menor em neonatos, juntamente com o peristaltismo irregular são fatores que contribuem para alterações na absorção de alguns fármacos (LU, ROSENBAUM, 2014). Em caso de trânsito intestinal lento, aumenta o tempo de contato do fármaco com a parede intestinal e pode acontecer de doses usuais tornarem-se tóxicas. Por outro lado, em casos de diarreia o grau de absorção pode diminuir (KOREN, 2017). A introdução de alimentos na dieta da criança estimula a motilidade intestinal, que amadurece até os dois anos de idade (DOMINGOS et al., 2010).

Mudanças na função biliar e nas atividades das enzimas pancreáticas dependentes da idade podem comprometer a capacidade do organismo de solubilizar fármacos lipossolúveis. Por exemplo, pode ocorrer redução na absorção de eritromicina, que requer solubilização intraluminal (LU, ROSENBAUM, 2014). O desenvolvimento dessas funções se dá logo após o nascimento (DOMINGOS et al., 2010).

O intestino contém uma série de transportadores e de enzimas metabolizadoras de fármacos, que contribuem substancialmente para a absorção e, portanto, para a biodisponibilidade de muitos medicamentos administrados por via oral. Poucos estudos clínicos caracterizaram a influência da ontogênese na atividade desses compostos. A glicoproteína-P é um transportador de efluxo que desempenha papel importante na absorção intestinal de fármacos, e estudos indicam que a expressão dessa proteína é baixa em neonatos (LU, ROSENBAUM, 2014). Já dentro do sistema enzimático intestinal, a família mais importante é a do citocromo P450 (CYP), sendo o CYP3A4 expresso mais abundantemente. A imaturidade do citocromo P450 CYP3A4 resulta em diminuição do metabolismo intestinal pré-sistêmico e aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos, como, por exemplo, o midazolam (LU, ROSENBAUM, 2014; VAN DEN ANKER et al., 2018).

A absorção cutânea de medicamentos através da pele pode ser elevada em recém-nascidos e lactentes devido a fatores que incluem: o estrato córneo mais fino, a pele mais hidratada, maior perfusão sanguínea da camada subcutânea e maior proporção de superfície corporal total para massa corporal em comparação com adultos. A penetração cutânea de fármacos é maior em aplicações tópicas em recém-nascidos e lactentes, podendo inclusive haver ação sistêmica e levar a efeitos tóxicos (LU, ROSENBAUM, 2014). O cálculo da dose absorvida via cutânea não é simples. Além disso, pode ocorrer um efeito aditivo, se houver administração simultânea de medicamentos por via oral e tópica. Se for necessária uma menor penetração do medicamento, devem ser utilizadas na pele formas farmacêuticas menos oclusivas como o gel, no lugar de formas mais oclusivas como o creme e a emulsão.

A absorção de medicamentos via intramuscular ou subcutânea é diferente em cada faixa etária da criança. A absorção por estas vias depende principalmente da taxa de fluxo sanguíneo para o músculo ou a região subcutânea injetada. Bebês prematuros que necessitam de injeções intramusculares têm pouca massa muscular, o que implica menor perfusão periférica nessas regiões (KOREN, 2017). Outra questão são as contrações musculares ainda ineficientes, principalmente em recém-nascidos. Uma vez que a absorção é o processo em que o fármaco chega até a corrente sanguínea, alterações nesses

fatores podem retardar o efeito farmacológico (DOMINGOS et al., 2010). Na prática clínica, a absorção se torna irregular e difícil de predizer, pois o fármaco pode permanecer no músculo e ser absorvido mais lentamente do que seria esperado. Se a perfusão melhorar subitamente, pode ocorrer um aumento inesperado na quantidade de fármaco na circulação e resultar em concentrações potencialmente tóxicas. São exemplos de fármacos potencialmente perigosos nesses casos glicosídeos cardíacos, antibióticos aminoglicosídeos e anticonvulsivantes (LU, ROSENBAUM, 2014; KOREN, 2017).

4. DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS

Independentemente da via de administração, uma vez que o medicamento entra na corrente sanguínea, ele se distribui através do sistema vascular para outras áreas do corpo. O volume de distribuição (Vd) aparente é a razão entre a quantidade total de fármaco no organismo e a concentração plasmática do fármaco. Um alto Vd (concentração plasmática relativamente pequena para determinada quantidade de fármaco no organismo) indica uma ampla distribuição do medicamento nos tecidos. Contrariamente, um baixo Vd (concentração plasmática relativamente alta para uma determinada quantidade de fármaco no organismo) sugere distribuição menos extensa para os tecidos, podendo indicar que o fármaco permanece predominantemente no plasma, geralmente associado à alta ligação às proteínas plasmáticas (LU, ROSENBAUM, 2014).

A distribuição de fármacos pelo organismo é influenciada pelos seguintes fatores: compartimentos corporais de água, depósito adiposo, débito cardíaco, perfusão sanguínea, pressão sanguínea, permeabilidade das membranas, equilíbrio ácido-base e ligação às proteínas plasmáticas. As diferenças na população pediátrica que mais alteram a distribuição dos fármacos são a menor massa muscular, a menor quantidade de gordura corporal e a relação da quantidade de água com a superfície corporal. À medida que a criança se desenvolve, estas proporções se alteram e o volume de distribuição dos fármacos também sofre alterações, pois mudam os espaços fisiológicos nos quais os fármacos se distribuem.

A água é um dos componentes mais abundantes no organismo, porém a sua proporção se modifica no decorrer da vida. O recém-nascido apresenta maior percentual de água no seu organismo (cerca de 75%) em comparação com os adultos (50 a 60%). Em neonatos prematuros, a diferença é maior e a água pode representar entre 80 e 90% do peso corporal. Há uma diminuição progressiva para cerca de 60% no final dos primeiros 1-2 anos de vida da criança, mas a estabilização deste valor ocorre ao longo da infância. De forma semelhante, a água extracelular representa 40% do peso corporal nos neonatos, contra 20% nos adultos (VAN DEN ANKER et al., 2018). Muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, assim o volume maior de água neste compartimento pode ser determinante para a concentração do fármaco no seu sítio de ação. Clinicamente, esta alteração é mais significativa para compostos hidrossolúveis e indica a necessidade de cuidado no ajuste de dose. Caso um fármaco hidrossolúvel seja administrado em uma criança, pode apresentar concentrações plasmáticas iniciais menores, devido à distribuição mais extensa no compartimento aquoso, levando o clínico a titular a dose para obter o efeito farmacológico pretendido. Porém, quando ocorre redistribuição ou eliminação mais lenta, o resultado pode corresponder a uma sobredose causando toxicidade (DOMINGOS et al., 2010).

Por outro lado, a gordura corporal aumenta com a idade, de 1% a 2% em um recém-nascido pré-termo para 10% a 15% em um recém-nascido a termo e 20% a 25% em crianças de 1 ano de idade (LU, ROSENBAUM, 2014). A proporção diferente de gordura do nascimento até um ano de vida pode comprometer diretamente a distribuição de fármacos lipossolúveis, como o diazepam, que pode apresentar um menor Vd nesta faixa etária (DOMINGOS et al., 2010).

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é funcionalmente imatura, apresentando maior permeabilidade relativa a alguns fármacos, principalmente os mais lipossolúveis (DOMINGOS et al., 2010). A glicoproteína-P é um transportador localizado estrategicamente na membrana luminal das células endoteliais do cérebro que limita a entrada de fármacos no sistema nervoso central. A expressão desta proteína na barreira hematoencefálica é reduzida no nascimento, mas aumenta rapidamente e atinge níveis semelhantes aos de adultos por volta de 3-6 meses. Como consequência, recém-nascidos podem apresentar maior sensibilidade a alguns fármacos, por exemplo a morfina, por se concentrarem no cérebro. Isso explica a toxicidade com risco de vida observada com o uso de codeína materna durante a amamentação.

No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15% (DOMINGOS et al., 2010). A ligação de fármacos às proteínas plasmáticas tende a ser reduzida em neonatos e bebês, porém isso não se deve apenas à redução da quantidade total de proteínas plasmáticas, mas também à afinidade de ligação diminuída e às altas concentrações de substratos concorrentes endógenos. Há aumento de bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos que são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos. Os fármacos cefazolina, ampicilina, vancomicina e etoposídeo sofrem esta influência e podem apresentar aumento da fração livre plasmática em recém-nascidos (VAN DEN ANKER et al., 2018). Clinicamente, estas alterações são mais relevantes para fármacos altamente ligados às proteínas com baixo índice terapêutico. Embora a concentração mais alta de fármaco livre resulte em eliminação mais rápida, a concentração pode ser inicialmente muito elevada e potencialmente tóxica (KOREN, 2017). Contrariamente, os fármacos que competem com a bilirrubina sérica na ligação com a albumina e conseguem deslocá-la podem causar encefalopatia bilirrubínica em neonatos com icterícia. Esta patologia pode ser causada por fármacos como sulfadiazina, sulfametoxazol, ceftriaxona, indinavir e atazanavir (LU, ROSENBAUM, 2014; MEYERS et al., 2020).

5. METABOLISMO DOS FÁRMACOS

O fígado é o órgão mais importante no metabolismo dos fármacos, embora outros órgãos, como rins, pulmões, placenta ou cérebro também possam realizar reações de biotransformação (LU; ROSENBAUM, 2014). A capacidade fenotípica de metabolização em um paciente individual é afetada por múltiplas variáveis que resultam em diferentes biodisponibilidades de fármacos clinicamente relevantes, tanto para o cálculo de doses quanto para explicar diferenças nos efeitos. Na infância, as variáveis mais evidentes estão relacionadas ao desenvolvimento e crescimento, que podem ser refletidos ou quantificados por peso, comprimento, idade, área de superfície corporal ou massa corporal magra (VAN DEN ANKER et al., 2018).

As principais vias metabólicas de fármacos são tradicionalmente classificadas em reações de fase I e de fase II. O metabolismo de fase I envolve pequenas alterações estruturais na molécula do fármaco com o objetivo de aumentar sua polaridade, facilitando sua posterior eliminação. Este processo envolve reações de oxidação, redução ou hidrólise. Na fase II, os fármacos são conjugados com moléculas que aumentam a solubilidade do fármaco em água, através de reações de glucuronidação, sulfatação, metilação, acetilação ou conjugação com glutationa (VAN DEN ANKER et al., 2018). As reações de fase II podem ocorrer após uma reação de fase I envolvendo a molécula, contudo nem sempre é necessário metabolismo prévio.

A maioria das reações de fase I é mediada por enzimas do citocromo P450 (CYP). No primeiro ano de vida, este sistema enzimático ainda apresenta maturação incompleta, podendo comprometer o metabolismo de alguns fármacos e aumentar o risco de toxicidade (LENOIR et al., 2021). A CYP3A4 é uma das enzimas mais importantes deste sistema, pois está envolvida no metabolismo de aproximadamente metade dos medicamentos utilizados na prática clínica. A CYP2D6 e a CYP2C9 também metabolizam quantidades significativas de fármacos, correspondendo a cerca de 30% e 10%, respectivamente. Outras isoenzimas relevantes incluem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 e CYP2E1 (VAN DEN ANKER et al., 2018).

As principais mudanças no metabolismo hepático durante o desenvolvimento pediátrico e suas implicações para o metabolismo de fármacos estão resumidas no Quadro 1.

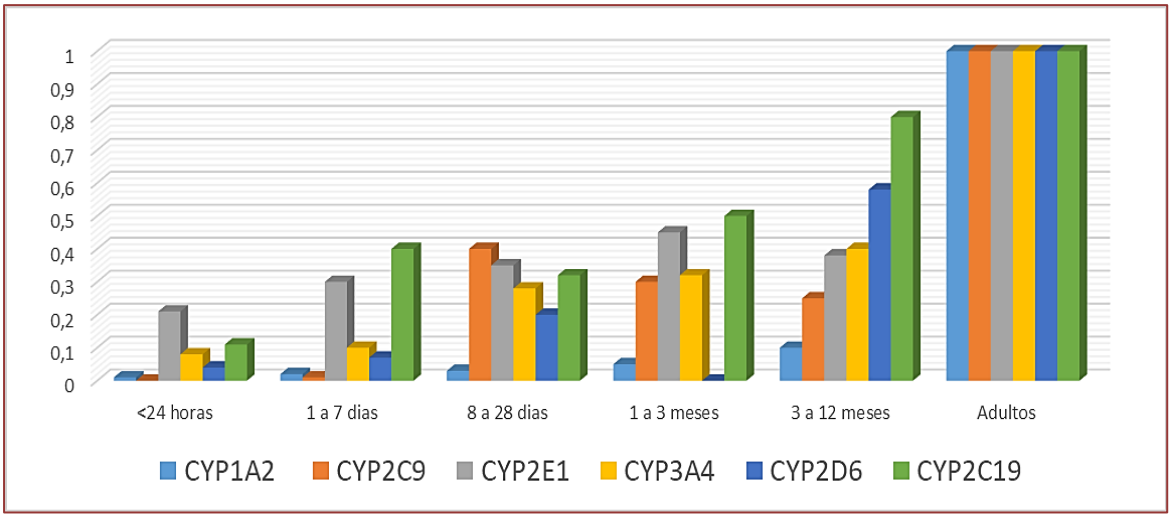
Quadro 1 – Desenvolvimento do metabolismo hepático e implicações para o metabolismo de fármacos na população pediátrica

Parâmetro	Recém-nascido	Aproximadamente 6 meses	Aproximadamente 1 ano	Implicação farmacocinética
Atividade global das enzimas hepáticas	Reduzida	Aumento progressivo	Próxima aos níveis de adultos	Metabolismo de fármacos mais lento no período neonatal
Enzimas do citocromo P450 (fase I)	Imaturas	Em desenvolvimento	Próximas ao padrão adulto	Possível prolongamento da meia-vida de diversos fármacos
Reações de conjugação (fase II)	Variável entre vias metabólicas	Aumento progressivo	Maior capacidade metabólica	Alterações na depuração hepática de fármacos
Glicuronidação	Reduzida ao nascimento	Aumento gradual	Próxima à atividade adulta	Maior risco de acúmulo de alguns fármacos em neonatos
Sulfatação	Relativamente desenvolvida	Mantida	Mantida	Pode ser uma via metabólica predominante em recém-nascidos

Fonte: Adaptado de LU; ROSENBAUM, 2014; VAN DEN ANKER et al., 2018.

A Figura 1 mostra o desenvolvimento das principais enzimas do sistema citocromo P450 no primeiro ano de vida após o nascimento. A expressão das enzimas varia ao longo deste período e a atividade dessas enzimas aumenta com o tempo, porém esse desenvolvimento não ocorre de forma linear com a idade. A CYP1A2 é uma das últimas isoenzimas a se desenvolver, com expressão iniciando entre 1 e 3 meses de vida. Por volta dos 2 anos de idade, a atividade da maioria das isoenzimas alcança níveis semelhantes aos observados em adultos.

Figura 1: Desenvolvimento das principais enzimas do sistema citocromo P450 no primeiro ano de vida, após o nascimento.



Fonte: Adaptado de LU & ROSENBAUM, 2014.

O Quadro 2 apresenta exemplos de substratos das principais enzimas do citocromo P450. Os fármacos listados correspondem a modelos com relevância clínica em pediatria, e alguns medicamentos podem ser metabolizados por mais de uma isoenzima desse sistema.

Quadro 2 – Exemplos de fármacos metabolizados por enzimas do citocromo P450 com relevância em pediatria.

Enzima	Exemplos de substratos
CYP3A4	Paracetamol, ciclosporina, diazepam, eritromicina, lidocaína, midazolam, sulfametoxazol, tacrolimo, verapamil
CYP2D6	Codeína, dextrometorfano, fluoxetina, haloperidol, metoprolol, risperidona, timolol
CYP2C9	Diclofenaco, ibuprofeno, fenitoína, varfarina
CYP1A2	Paracetamol, cafeína, clomipramina, melatonina, teofilina
CYP2B6	Propofol, ciclofosfamida, efavirenz, cetamina, sertralina
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C19	Diazepam, lansoprazol, omeprazol, naproxeno, propranolol
CYP2E1	Paracetamol

Nota: Alguns fármacos podem ser metabolizados por mais de uma isoenzima do citocromo P450 e, portanto, podem aparecer em mais de uma categoria.

As uridina difosfato glicuronosiltransferases (UGTs) conjugam o fármaco com ácido glicurônico, favorecendo a excreção. Normalmente, os conjugados são farmacologicamente inativos, porém no caso da morfina forma-se o metabólito morfina-6-glicuronídeo, que apresenta atividade analgésica significativa e maior potência que a morfina. Vários medicamentos comumente usados na população pediátrica são substratos das UGTs, incluindo paracetamol, morfina e zidovudina (LU; ROSENBAUM, 2014). A síndrome do "bebê cinzento" é causada pela redução da glicuronidação e da depuração de cloranfenicol em neonatos (LU; ROSENBAUM, 2014).

A isoforma UGT1A1 é responsável pela conjugação da bilirrubina no fígado, e a imaturidade dessa enzima ao nascimento aumenta o risco de icterícia neonatal. A barreira hematoencefálica funcionalmente imatura em recém-nascidos aumenta a capacidade da bilirrubina não conjugada de atravessar o sistema nervoso central e provocar lesão neuronal. Essa condição patológica é conhecida como encefalopatia bilirrubínica ou kernicterus. A expressão de UGT1A1 é iniciada no nascimento e sua atividade atinge níveis adultos por volta de 3 a 6 meses de idade (LU; ROSENBAUM, 2014).

Outras enzimas importantes no metabolismo de fármacos são as N-acetiltransferases e as metiltransferases, que catalisam reações de conjugação com grupos acetil e metil, respectivamente (CRAIG; STITZEL, 2005). A expressão das enzimas envolvidas no metabolismo de fase II também se inicia no período neonatal; entretanto, a taxa de maturação dessas enzimas varia entre as diferentes isoformas, atingindo níveis de atividade semelhantes aos observados em adultos em momentos distintos do desenvolvimento. Dessa forma, o primeiro mês de vida constitui um período particularmente crítico para alterações no metabolismo de fármacos. Em recém-nascidos e lactentes jovens, a capacidade metabólica hepática ainda é limitada para determinadas vias de conjugação. Assim, medicamentos que sofrem extenso metabolismo hepático podem apresentar meia-vida prolongada nessa faixa etária. Como consequência, pode ser necessário reduzir a dose de manutenção ou aumentar o intervalo entre as administrações, a fim de evitar o acúmulo do fármaco no organismo e a ocorrência de efeitos adversos (LU; ROSENBAUM, 2014). Além disso, as diferentes reações de conjugação apresentam graus distintos de maturidade ao nascimento. A glicuronidação, mediada pelas enzimas UDP-glicuronosiltransferases, apresenta atividade reduzida em neonatos, enquanto a sulfatação encontra-se relativamente mais desenvolvida nesse período, podendo representar uma via metabólica importante para alguns fármacos nos primeiros meses de vida.

O Quadro 3 apresenta exemplos de fármacos que sofrem reações de metabolismo de fase II.

Quadro 3 – Exemplos de fármacos que sofrem metabolismo de fase II.

Tipo de conjugação	Exemplos de substratos
Glicuronidação	Morfina, paracetamol, diazepam, cloranfenicol
Acetilação	Sulfonamidas, isoniazida
Conjugação com glutationa	Paracetamol
Conjugação com glicina	Ácido benzoico
Sulfatação	Fenol, paracetamol, metildopa
Metilação	Epinefrina

Fonte: CRAIG; STITZEL, 2005; FDA, 2020.

6. EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

A excreção de fármacos pelos rins depende de três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Na primeira etapa, o fármaco livre presente no plasma é filtrado através da membrana glomerular até o túbulo renal. Os sistemas de transporte presentes na membrana tubular renal podem auxiliar na excreção do fármaco, promovendo a passagem de fármacos do plasma para o túbulo. Na porção distal do túbulo renal, fármacos lipofílicos podem ser reabsorvidos por difusão passiva de volta ao sangue. A depuração renal dos fármacos é a soma desses processos, nos quais cada um exibe taxas e padrões de desenvolvimento independentes (VAN DEN ANKER et al., 2018).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é frequentemente usada para avaliar a função renal, e este parâmetro sofre alterações significativas entre as faixas etárias na população pediátrica. No recém-nascido a termo, a TFG é de aproximadamente 10 a 20 mL/min/m^2, mas aumenta rapidamente para 20 a 30 mL/min/m^2 durante as primeiras semanas de vida. Normalmente, os valores observados em adultos (cerca de 70 mL/min/m^2) são atingidos entre 3 e 5 meses. Para medicamentos que são excretados principalmente por filtração glomerular, como os aminoglicosídeos (ex., amicacina, tobramicina, gentamicina), ajustes de dose e de intervalos posológicos devem ser realizados em recém-nascidos (LU; ROSENBAUM, 2014; VAN DEN ANKER et al., 2018).

Outros parâmetros, como o fluxo sanguíneo renal, a secreção e a reabsorção tubular, amadurecem em taxas mais lentas. O fluxo sanguíneo renal aproxima-se de valores semelhantes aos de adultos entre 5 e 12 meses (CRAIG; STITZEL, 2005). A secreção tubular é reduzida ao nascimento para aproximadamente 20% a 30% da capacidade observada em adultos, mas amadurece por volta dos 15 meses de idade. A reabsorção tubular é a última função renal a amadurecer e não atinge os níveis observados em adultos até cerca de 2 anos de idade (VAN DEN ANKER et al., 2018).

Adicionalmente, os recém-nascidos possuem valores mais baixos de pH urinário em relação aos adultos, podendo aumentar a reabsorção de fármacos ácidos. A concentração sérica desses medicamentos pode aumentar, causando assim toxicidade, como observado com penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas (DOMINGOS et al., 2010).

A secreção tubular depende da atividade de transportadores específicos localizados nas células do túbulo renal, como os transportadores de ânions e cátions orgânicos. Esses sistemas de transporte apresentam atividade reduzida ao nascimento, contribuindo para a menor capacidade de eliminação renal de diversos fármacos em recém-nascidos. Para medicamentos eliminados predominantemente pelos rins, os processos imaturos de depuração renal resultam na eliminação menos eficiente desses fármacos e no prolongamento de suas meias-vidas. Por exemplo, a excreção de fármacos como digoxina, furosemida, indometacina e penicilinas é reduzida em recém-nascidos (CRAIG; STITZEL, 2005).

Durante o primeiro ano de vida ocorre aumento progressivo da função renal, resultando em elevação da depuração de muitos fármacos. Dessa forma, ajustes posológicos podem ser necessários ao longo do crescimento da criança para manter concentrações terapêuticas adequadas. As principais mudanças fisiológicas relacionadas à função renal durante o desenvolvimento pediátrico e suas possíveis implicações para a excreção de fármacos estão resumidas no Quadro 4.

Quadro 4 – Desenvolvimento da função renal e implicações para a excreção de fármacos na população pediátrica

Parâmetro	Recém-nascido	Aproximadamente 6 meses	Aproximadamente 1 ano	Implicação farmacocinética
Taxa de filtração glomerular (TFG)	Baixa (≈10–20 mL/min/m^2)	Aumento progressivo	Próxima aos valores de adultos	Redução da depuração renal de fármacos no período neonatal
Fluxo sanguíneo renal	Reduzido	Em crescimento	Próximo ao padrão adulto	Menor entrega de fármacos aos rins no início da vida
Secreção tubular	Imatura	Em desenvolvimento	Próxima da capacidade adulta	Menor eliminação de fármacos dependentes de transporte tubular
Reabsorção tubular	Imatura	Em desenvolvimento	Ainda em maturação	Alterações na reabsorção de fármacos lipofílicos
pH urinário	Mais ácido	Aumenta progressivamente	Aproxima-se do padrão adulto	Pode favorecer a reabsorção de fármacos ácidos

Fonte: Adaptado de CRAIG; STITZEL, 2005; VAN DEN ANKER et al., 2018.

7. FARMACOGENÔMICA E A ONTOGENIA

A pesquisa farmacogenômica abrange desde a descoberta de fatores genéticos que explicam a variabilidade interindividual na exposição aos medicamentos e na resposta terapêutica até a implementação clínica desse conhecimento para otimizar a farmacoterapia. Estudos farmacogenômicos investigam associações gene-fármaco potencialmente aplicáveis a crianças, com o objetivo de utilizar essas informações para melhorar a farmacoterapia pediátrica. Embora a genética hereditária seja considerada imutável, o impacto da variação genética nos farmacogenes pode ser modificado por outros fatores, como mudanças na expressão gênica dependentes da idade. Assim, na população pediátrica, a resposta aos medicamentos é determinada não apenas por fatores genéticos, mas também pelas mudanças fisiológicas associadas ao desenvolvimento. A interação entre farmacogenômica e ontogenia influencia diretamente a farmacocinética dos fármacos, afetando processos como metabolismo e eliminação ao longo do crescimento.

Ontogenia refere-se ao desenvolvimento e às transformações sofridas por um indivíduo desde a concepção até a maturidade. Evidências indicam que a interação entre a ontogenia e a farmacogenômica determina se, ou como, os algoritmos de extrapolação de doses de adultos para pacientes pediátricos baseados em informações genéticas devem ser ajustados. No entanto, ainda há escassez de dados que descrevam associações farmacogenômicas em populações pediátricas ao longo do ciclo de vida (HOSHITSUKI; FERNANDEZ; YANG, 2021).

É importante reconhecer que nem todos os farmacogenes seguem o mesmo perfil ontogênico. Na fase neonatal, indivíduos portadores de alelos com perda de função e indivíduos com genótipo de tipo selvagem podem não apresentar diferenças significativas no metabolismo de determinados fármacos. Isso ocorre porque algumas enzimas hepáticas ainda não estão completamente expressas nesse período do desenvolvimento. Dessa forma, todos os indivíduos podem apresentar capacidade reduzida de

biotransformação de alguns medicamentos, o que aumenta o risco de acúmulo e toxicidade no início da vida. À medida que a expressão gênica aumenta ao longo do crescimento, o efeito do genótipo sobre o fenótipo torna-se mais evidente, permitindo que a correlação genótipo–fenótipo esperada seja observada de forma mais clara (HOSHITSUKI; FERNANDEZ; YANG, 2021).

Conceitos básicos em farmacogenômica

- Alelos: formas alternativas de um mesmo gene que ocupam o mesmo lócus em cromossomos homólogos e podem resultar em fenótipos diferentes.
- Alelo selvagem: variante genética considerada de referência, frequentemente observada na população e associada à função normal do gene.
- Alelo com perda de função: variante genética que resulta em produto gênico com atividade reduzida ou ausente quando comparado ao alelo selvagem.
- Alelo com ganho de função: variante genética que produz aumento da atividade da proteína ou aquisição de uma nova função biológica.

Alguns exemplos de associações farmacogenômicas com relevância clínica na população pediátrica estão apresentados no Quadro 5.

Quadro 5 – Exemplos de associações farmacogenômicas com relevância clínica na população pediátrica.

Gene / Enzima	Medicamento	Implicação clínica
CYP2D6	Codeína	Metabolizadores ultrarrápidos podem converter codeína em morfina rapidamente, aumentando o risco de depressão respiratória em crianças
TPMT (tiopurina metiltransferase)	Azatioprina, mercaptopurina	Pacientes com baixa atividade enzimática apresentam maior risco de mielossupressão grave
NUDT15	Mercaptopurina	Variantes genéticas associadas a maior risco de toxicidade hematológica, especialmente em crianças
CYP2C19	Omeprazol, clopidogrel	Variabilidade genética pode alterar a resposta terapêutica e a exposição ao fármaco

Fonte: Adaptado de WILSON et al., 2020; HOSHITSUKI; FERNANDEZ; YANG, 2021.

Particularmente, a compreensão do papel que a ontogenia do fígado infantil desempenha pode ajudar a determinar algoritmos mais adequados de dosagem de medicamentos para crianças. Conforme discutido anteriormente, as isoformas CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6 são responsáveis por grande parte do metabolismo dos fármacos disponíveis comercialmente. Entretanto, a atividade dessas enzimas do citocromo P450 é menor ao nascimento em comparação à observada em adultos, e cada uma apresenta

trajetória de maturação distinta. Da mesma forma, outras enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, como as UDP-glicuronosiltransferases, bem como a expressão de transportadores hepáticos, também dependem de perfis ontogênicos específicos. A compreensão da influência da ontogenia sobre a disposição dos medicamentos auxilia na seleção da dose apropriada para cada faixa etária. No entanto, é importante reconhecer que a criança constitui um sistema biológico em constante desenvolvimento (WILSON et al., 2020). As principais diferenças na aplicação da farmacogenômica entre adultos e pacientes pediátricos estão resumidas no Quadro 6.

Quadro 6 – Diferenças na aplicação da farmacogenômica entre adultos e população pediátrica

Aspecto	Adultos	População pediátrica
Expressão gênica	Relativamente estável	Variável e dependente da idade devido à ontogenia
Atividade das enzimas metabolizadoras	Geralmente constante	Pode ser reduzida ou imatura em recém-nascidos e lactentes
Correlação genótipo–fenótipo	Mais previsível	Pode ser menos evidente em fases precoces do desenvolvimento
Influência da ontogenia	Menor impacto sobre a farmacocinética	Forte influência sobre metabolismo, distribuição e excreção
Predição de dose baseada em genética	Algoritmos mais consolidados	Requer integração com fatores de maturação fisiológica
Variabilidade na resposta ao medicamento	Predominantemente genética e ambiental	Resulta da interação entre genética e desenvolvimento fisiológico

Fonte: Adaptado de WILSON et al., 2020; HOSHITSUKI; FERNANDEZ; YANG, 2021.

As diferenças na aplicação da farmacogenômica entre adultos e pacientes pediátricos decorrem principalmente das mudanças fisiológicas associadas ao desenvolvimento. Em crianças, a expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores pode variar significativamente ao longo do crescimento, influenciando a relação entre genótipo e fenótipo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacoterapia na população pediátrica apresenta desafios particulares decorrentes das profundas mudanças fisiológicas que ocorrem ao longo do crescimento e desenvolvimento. Diferentemente do que ocorre em adultos, crianças não podem ser consideradas simplesmente “adultos em miniatura”, pois diversos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ainda se encontram em maturação. Nesse contexto, a compreensão das particularidades da farmacologia pediátrica é fundamental para garantir o uso seguro e eficaz dos medicamentos nessa população.

Ao longo deste capítulo, foram discutidos os principais aspectos relacionados à farmacocinética pediátrica, incluindo as diferenças nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Esses processos apresentam trajetórias próprias de desenvolvimento, que variam conforme a idade e o estágio de maturação dos sistemas orgânicos. Alterações na composição corporal, na ligação às proteínas plasmáticas, na função hepática e na função renal, bem como na atividade de enzimas metabolizadoras e transportadores, influenciam significativamente a disposição

dos medicamentos no organismo infantil, podendo resultar em diferenças relevantes na exposição sistêmica e na resposta terapêutica.

Entre os fatores que contribuem para essa variabilidade destaca-se a ontogenia das enzimas metabolizadoras e dos transportadores envolvidos no metabolismo e na eliminação dos fármacos. Muitas dessas proteínas apresentam expressão reduzida ao nascimento e aumento progressivo ao longo dos primeiros meses ou anos de vida. De forma semelhante, a maturação da função renal — incluindo a filtração glomerular, a secreção tubular e a reabsorção tubular — ocorre gradualmente durante a infância. Como consequência, medicamentos metabolizados ou eliminados predominantemente por essas vias podem apresentar meia-vida prolongada em recém-nascidos e lactentes, exigindo ajustes posológicos específicos para evitar acúmulo e toxicidade.

Além das mudanças fisiológicas associadas ao desenvolvimento, a variabilidade genética também desempenha papel relevante na resposta aos medicamentos. A farmacogenômica tem ampliado a compreensão das diferenças interindividuais na eficácia e na segurança dos fármacos. Entretanto, na população pediátrica, a interpretação das associações farmacogenômicas deve considerar a interação entre fatores genéticos e ontogênicos. Em fases precoces da vida, a imaturidade de enzimas e transportadores pode atenuar ou mascarar os efeitos de determinadas variantes genéticas, tornando a correlação entre genótipo e fenótipo menos evidente. À medida que ocorre a maturação fisiológica, a influência das variantes genéticas tende a se tornar mais pronunciada.

Nesse cenário, a individualização da farmacoterapia pediátrica torna-se particularmente importante. A seleção da dose adequada deve considerar não apenas o peso corporal ou a idade cronológica, mas também aspectos relacionados ao desenvolvimento fisiológico, à função orgânica e, quando disponível, às características genéticas do paciente. A integração desses fatores contribui para otimizar a eficácia terapêutica e reduzir o risco de eventos adversos.

Apesar dos avanços no conhecimento da farmacologia pediátrica, ainda existem lacunas importantes na evidência científica disponível para muitas terapias utilizadas em crianças. A ampliação de estudos clínicos, farmacocinéticos e farmacogenômicos nessa população é essencial para fortalecer a base de conhecimento que sustenta a prática clínica. A incorporação desses avanços na formação e na atuação dos profissionais de saúde representa um passo fundamental para promover o uso racional e seguro de medicamentos em pacientes pediátricos.

REFERÊNCIAS

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional (FTN). Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

[2] CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Farmacologia moderna com aplicações clínicas. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 815 p.

[3] DOMINGOS, J. L.; MEDEIROS-SOUZA, P.; SILVEIRA, C. A. N.; LOPES, L. C. Medicamentos em crianças. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: RENAME 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 30-40. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf Acesso em: 12 mar 2026.

[4] FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. 2020. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers Acesso em: 12 mar 2026.

[5] HOSHITSUKI, K.; FERNANDEZ, C. A.; YANG, J. J. Pharmacogenomics for drug dosing in children: current use, knowledge, and gaps. The Journal of Clinical Pharmacology, v. 61, p. S188-S192, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/jcph.1891 Acesso em: 12 mar 2026.

[6] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Topic E11: guidance for industry E11 (R1) clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. 2017. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf Acesso em: 12 mar 2026.

[7] KATZUNG, B. G. et al. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

[8] KOREN, G. Farmacologia perinatal e pediátrica. In: KATZUNG, B. G. et al. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. cap. 59.

[9] LENOIR, C. et al. Impact of inflammation on cytochromes P450 activity in pediatrics: a systematic review. Clinical Pharmacokinetics, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s40262-021-01064-4 Acesso em: 12 mar 2026.

[10] LU, H.; ROSENBAUM, S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, v. 19, n. 4, p. 262-276, 2014. DOI: https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262 Acesso em: 12 mar 2026.

[11] MEYERS, R. S. et al. Key potentially inappropriate drugs in pediatrics: the KIDs list. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, v. 25, p. 175-191, 2020. DOI: https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 Acesso em: 12 mar 2026.

[12] VAN DEN ANKER, J.; REED, M. D.; ALLEGAERT, K.; KEARNS, G. L. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of Clinical Pharmacology, v. 58, p. S10-S25, 2018. DOI: https://doi.org/10.1002/jcph.1284 Acesso em: 12 mar 2026.

[13] WILSON, C. M. et al. Ontogeny related changes in the pediatric liver metabolome. Frontiers in Pediatrics, v. 8, p. 549, 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fped.2020.00549 Acesso em: 12 mar 2026.

Capítulo 5

Cuidado farmacêutico na dispensação de formulações pediátricas

Carine Viana

Resumo: O cuidado farmacêutico na dispensação de formulações pediátricas é essencial para garantir a segurança e eficácia da farmacoterapia em crianças, considerando suas diferenças fisiológicas em relação aos adultos e as variações entre diferentes fases da infância. A seleção adequada da forma farmacêutica e da via de administração deve considerar fatores como a condição clínica a ser tratada, duração do tratamento, propriedades físico-químicas do princípio ativo, necessidade de excipientes específicos e sua segurança, além de dispositivos de medição, risco de erros de dosagem, facilidade de uso e aceitabilidade pelo paciente. Formas líquidas são geralmente preferidas para lactentes e crianças pequenas devido à facilidade de ajuste da dose e de administração, enquanto formas sólidas, quando indicadas, oferecem maior estabilidade, segurança e flexibilidade de dose, especialmente em alternativas como pós, grânulos, formas orodispersíveis e mastigáveis. A aceitabilidade do medicamento é um fator crítico para a adesão à terapia, influenciada por palatabilidade, volume da dose, textura, aroma e métodos de administração. Estratégias inovadoras, como dispositivos em formato de mamadeira ou chupeta com reservatório de medicamento, e o uso de seringas orais em vez de colheres doseadoras, contribuem para minimizar erros de medição e melhorar a ingestão correta pelo paciente pediátrico. A exposição a excipientes deve ser cuidadosamente avaliada, pois nem todos são atóxicos para crianças. Conservantes, antioxidantes, corantes e edulcorantes podem gerar efeitos adversos, especialmente em neonatos e lactentes, devido à imaturidade enzimática e menor capacidade de metabolização. O desenvolvimento de formulações pediátricas tem mostrado uma tendência clara de migração de formas líquidas para sólidas, priorizando segurança, estabilidade, aceitabilidade e adesão. Em situações em que não existem formulações comerciais adequadas, podem ser utilizadas preparações magistrais extemporâneas ou adaptações de formas farmacêuticas, sempre com atenção para evitar erros de dosagem, contaminação, perda de estabilidade e alterações na biodisponibilidade. A educação de cuidadores e a orientação clara sobre técnicas de administração são fundamentais para reduzir riscos e melhorar a eficácia terapêutica.

Palavras-chave: Farmacoterapia pediátrica, Formulações medicamentosas, Aceitabilidade de medicamentos, Excipientes, Cuidado farmacêutico.

1. INTRODUÇÃO

A farmacoterapia na população pediátrica apresenta desafios específicos decorrentes das profundas mudanças fisiológicas que ocorrem ao longo do crescimento e do desenvolvimento. Diferentemente dos adultos, crianças não podem ser consideradas simplesmente versões em menor escala do organismo adulto, pois apresentam particularidades anatômicas, fisiológicas e metabólicas que influenciam diretamente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos. Nesse contexto, o desenvolvimento de formulações medicamentosas apropriadas para uso pediátrico constitui um elemento essencial para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do tratamento farmacológico na infância.

Além das diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, deve-se considerar que o próprio período pediátrico é caracterizado por intensas mudanças ao longo das diferentes fases do desenvolvimento, incluindo o período neonatal, a lactância, a infância e a adolescência. Essas variações influenciam diretamente processos como absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos, podendo modificar de forma significativa a exposição sistêmica aos medicamentos. Consequentemente, o delineamento farmacêutico de medicamentos destinados à população pediátrica deve ser cuidadosamente planejado para atender às necessidades específicas de cada grupo etário.

Nesse sentido, o desenvolvimento de produtos farmacêuticos para uso pediátrico exige a elaboração de formulações adequadas à idade do paciente, considerando não apenas as características farmacocinéticas dos fármacos, mas também fatores relacionados à aceitabilidade, à facilidade de administração e à segurança dos componentes da formulação. A forma farmacêutica e o modo de administração podem influenciar diretamente a dose efetivamente recebida pela criança, especialmente em situações nas quais o medicamento precisa ser fracionado, diluído ou preparado antes da administração.

Atualmente, diversas formas farmacêuticas pediátricas estão disponíveis e podem ser classificadas de acordo com sua forma de apresentação e via de administração. Entre elas, a via oral é geralmente considerada a primeira escolha na população pediátrica, por ser não invasiva, indolor e de fácil administração, não exigindo técnicas especializadas (GALANDE; KHURANA; MUTALIK, 2020). No entanto, mesmo nessa via de administração, desafios relacionados à palatabilidade, à precisão da dose e à aceitação pela criança podem influenciar a adesão ao tratamento e o sucesso terapêutico.

Formulações medicamentosas apropriadas para pacientes pediátricos são, portanto, um pré-requisito fundamental para o sucesso da farmacoterapia. Embora o ingrediente farmacêutico ativo deva apresentar eficácia e segurança comprovadas, é igualmente importante garantir a segurança toxicológica dos excipientes e dos materiais de embalagem utilizados nas formulações. Alguns excipientes amplamente utilizados em formulações para adultos podem apresentar riscos específicos quando administrados em crianças, especialmente em recém-nascidos e lactentes, devido à imaturidade de sistemas metabólicos e de eliminação.

Nos últimos anos, avanços significativos no desenvolvimento de formulações pediátricas têm demonstrado uma tendência crescente de substituição das formulações líquidas tradicionais por novas formas farmacêuticas sólidas adaptadas para uso em crianças, como comprimidos dispersíveis, minicomprimidos e pós para reconstituição. Em geral, as formulações sólidas apresentam maior estabilidade físico-química e frequentemente utilizam excipientes amplamente reconhecidos como seguros. Em

contraste, muitas formulações líquidas podem conter conservantes, antioxidantes ou agentes de mascaramento de sabor que suscitam preocupações relacionadas à segurança em determinadas faixas etárias (THABET; KLINGMANN; BREITKREUTZ, 2018).

Diante dessas considerações, o desenvolvimento de formulações pediátricas deve seguir princípios específicos que integrem aspectos relacionados à eficácia terapêutica, segurança da formulação, aceitabilidade pela criança e facilidade de administração. Esses princípios conceituais são apresentados no Quadro 1.

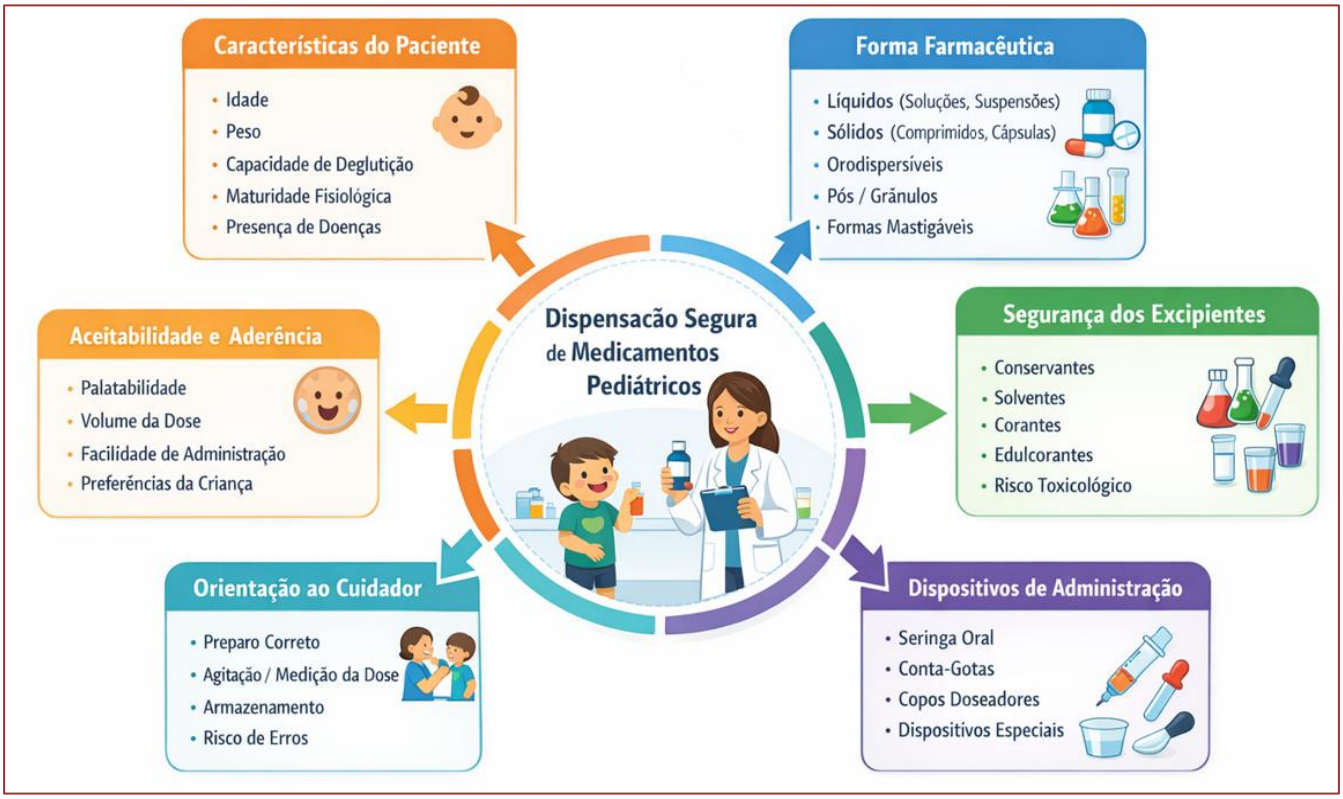
Quadro 1 – Princípios conceituais para o desenvolvimento de formulações medicamentosas pediátricas

Dimensão do desenvolvimento farmacêutico	Princípios aplicados às formulações pediátricas
Eficácia terapêutica	A formulação deve garantir biodisponibilidade adequada para produzir a exposição sistêmica necessária ao efeito terapêutico esperado.
Segurança da formulação	Todos os componentes da formulação, incluindo excipientes, solventes, conservantes e materiais de embalagem, devem apresentar segurança toxicológica comprovada para uso em crianças.
Precisão e flexibilidade de dose	A formulação deve permitir a administração de doses precisas e ajustáveis de acordo com peso corporal, idade ou superfície corporal do paciente pediátrico.
Aceitabilidade pela criança	Características organolépticas adequadas, como sabor, odor e textura, favorecem a aceitação do medicamento e a adesão ao tratamento.
Facilidade de administração	A formulação deve possibilitar preparo e administração simples, reduzindo erros de dose e facilitando o uso por cuidadores ou profissionais de saúde.
Informação e orientação ao cuidador	As formulações devem ser acompanhadas de instruções claras sobre preparo, conservação, manuseio e administração do medicamento.
Aceitabilidade sociocultural	As características da formulação devem considerar aspectos culturais e sociais que possam influenciar a aceitação do tratamento.
Segurança da embalagem	As embalagens devem apresentar sistemas de segurança, preferencialmente com mecanismos de abertura resistentes ao acesso por crianças.

Fonte: Adaptado de EMA (2013).

As características apresentadas demonstram que o desenvolvimento de formulações pediátricas envolve uma abordagem multidimensional, que vai além dos aspectos farmacológicos do princípio ativo. A aceitabilidade pela criança, a segurança dos excipientes, a precisão da dose e a facilidade de administração são fatores determinantes para o uso adequado dos medicamentos nessa população. Além disso, a dispensação segura de medicamentos pediátricos depende de uma série de fatores relacionados à formulação farmacêutica, às características do paciente e às orientações fornecidas aos cuidadores. Esses elementos influenciam diretamente o uso correto dos medicamentos e a prevenção de erros de administração, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Fatores envolvidos na dispensação de formulações pediátricas.



Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

2. FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO

Critérios para escolha da forma farmacêutica

A escolha da forma farmacêutica e da via de administração deve ser cuidadosamente discutida e justificada, considerando vantagens e desvantagens para cada faixa etária pediátrica. Para uma mesma substância ativa, diferentes formas farmacêuticas ou vias podem ser necessária**s** a fim de garantir a dose correta e o tratamento eficaz. Entre os fatores a serem considerados estão: condição clínica a ser tratada, duração do tratamento, propriedades físico-químicas do fármaco, necessidade de excipientes específicos e sua segurança, dispositivos necessários para medição e administração, risco de erros de dosagem, facilidade de administração e aceitabilidade pelo paciente (EMA, 2013).

Figura 2 – A escolha da forma farmacêutica em pediatria deve considerar idade, desenvolvimento da deglutição e capacidade da criança de utilizar diferentes formas farmacêuticas com segurança.

Fonte: Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

3. FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS

As formas farmacêuticas líquidas são preferidas em crianças menores devido à facilidade de ajuste de dose e à facilidade de deglutição. Elas são ideais para bebês e crianças em idade pré-escolar (até 5 anos). Entretanto, o sabor amargo de muitos medicamentos pode levar à recusa, doses incompletas ou repetidas, aumentando o risco de falha terapêutica. Em algumas situações, pode ser necessária a utilização de vias invasivas de administração (GALANDE; KHURANA; MUTALIK, 2020). Outro ponto crítico é que as formas líquidas frequentemente contêm conservantes, substâncias que podem ter efeitos adversos específicos na população pediátrica (ver Quadro 2). Além disso, formas líquidas não permitem liberação controlada do fármaco, exigindo múltiplas doses ao longo do dia. O uso de utensílios inadequados, como colheres caseiras, pode resultar em doses imprecisas, aumentando o risco de sub ou sobredosagem (STRICKLEY et al., 2019).

Soluções orais em gotas

As soluções em gotas são úteis para doses baixas e pequenos volumes, mas são recomendadas apenas para medicamentos com ampla janela terapêutica. É essencial que os cuidadores recebam instruções detalhadas sobre o uso correto do conta-gotas, considerando dispositivos alternativos para doses superiores a 10 gotas (EMA, 2013).

Suspensões orais

Suspensões contêm partículas do fármaco que não se dissolvem completamente, sendo necessário agitar o frasco antes da administração. A agitação inadequada pode causar subdosagem nas primeiras doses e sobredosagem nas últimas, prejudicando a eficácia e aumentando o risco de toxicidade (KOREN, 2017). Os cuidadores devem ser instruídos claramente sobre como agitar e retirar a dose correta.

4. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

As formas sólidas unitárias (comprimidos e cápsulas) são mais estáveis e de fácil armazenamento, mas não são ideais para crianças menores. A partir dos 6 anos, algumas crianças podem ser treinadas a engolir comprimidos, embora muitos permaneçam inseguros até a adolescência. Estudos indicam que mais da metade das crianças entre 6 e 11 anos relatam dificuldade em engolir comprimidos (GALANDE; KHURANA; MUTALIK, 2020). As limitações relacionadas à deglutição e às características das formas farmacêuticas sólidas em pediatria podem ser mais bem compreendidas a partir da síntese apresentada na Figura 3.

Figura 3: Formas Farmacêuticas sólidas pediátricas: características e considerações.

Fonte: EMA, 2013; GALANDE; KHURANA; MUTALIK, 2020. Elaboração própria com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (OPENAI, 2026).

5. ADAPTAÇÕES DE FORMAS FARMACÊUTICAS

Na ausência de formas pediátricas comerciais, podem ser prescritas formulações magistrais ou adaptações de formas farmacêuticas existentes. Técnicas incluem corte de comprimidos, divisão de adesivos transdérmicos, preparo de soluções ou suspensões a partir de sólidos, ou diluição de líquidos (BELAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020).

Estas adaptações aumentam o risco de erros de dosagem, contaminação, perda de estabilidade e alterações na biodisponibilidade (COSTA; LIMA; COELHO, 2009). A precisão da partição pode ser melhorada com comprimidos divididos e linhas de quebra protegidas por camada inerte, mas a mistura com alimentos ou bebidas pode alterar o sabor, biodisponibilidade e eficácia do fármaco (GALANDE; KHURANA; MUTALIK, 2020).

Uma alternativa é preparar formulações magistrais extemporâneas usando excipientes apropriados, mas a estabilidade ainda é difícil de assegurar na ausência de testes que comprovem qualidade, segurança e eficácia (COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

6. EXCIPIENTES POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA USO EM PEDIATRIA

O excipiente farmacêutico é qualquer componente, que não seja substância ativa, adicionado intencionalmente à formulação de uma forma farmacêutica. Estas substâncias podem ser adicionadas ao produto farmacêutico usadas para assegurar a estabilidade (física, química e microbiológica), a eficácia, as propriedades farmacológicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos. São dotados de diversas funções, como solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, colorir, flavorizar entre outras (ARAÚJO, BORIN, 2012).

Os excipientes constituem a maior parte de quase todas as formas farmacêuticas, mas as indústrias farmacêuticas não são obrigadas a discriminar as quantidades presentes nas formulações. A Anvisa determina que as bulas dos medicamentos contenham a concentração dos princípios ativos da formulação e em relação aos excipientes é exigido apenas a composição qualitativa (BRASIL, 2009). Embora os excipientes sejam essencialmente não tóxicos e a maioria deles seja geralmente reconhecida como segura, nem todos podem ser considerados seguros para pacientes pediátricos (GALANDE, KHURANA, MUTALIK, 2020).

Os fatores como idade, peso, sistemas orgânicos pouco desenvolvidos, presença ou ausência de várias enzimas e seus diferentes níveis na população pediátrica afetam o metabolismo dos excipientes. O conhecimento disponível acerca da segurança dos excipientes em relação à idade e ao estado de desenvolvimento da criança é limitado (GALANDE, KHURANA, MUTALIK, 2020). Assim, idealmente os medicamentos pediátricos devem conter somente excipientes imprescindíveis e nas menores quantidades possíveis para minimizar o risco de toxicidade (BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020).

As reações adversas em crianças devido aos excipientes é um desafio muito maior do que em adultos. A condição fisiológica imatura de pacientes pediátricos os torna altamente sensíveis às substâncias químicas, incluindo os excipientes usados em produtos farmacêuticos. Assim, se faz necessário a avaliação da segurança dos excipientes em uma preparação farmacêutica pediátrica antes da prescrição e do uso pelo paciente pediátrico (BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020).

O uso *off label* de medicamentos adultos pode expor os pacientes pediátricos a excipientes potencialmente inapropriados para uso em pediatria. Excipientes

considerados seguros para adultos podem ser tóxicos para crianças, uma vez que não existem dados de segurança comprovados sobre as doses pediátricas (BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020).

A toxicidade de conservantes, solventes, antioxidantes, edulcorantes, diluentes, corantes, aromatizantes e surfactantes frequentemente encontrados em formulações prescritas para pacientes pediátricos são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Excipientes pediátricos e potenciais efeitos adversos

Excipiente	Efeitos adversos em pediatria	Recomendações	Referência
Antioxidantes			
Galato de propila	Dermatite, alergia cutânea, prurido, eritema, metemoglobinemia	Cuidado em neonatos	BELAYNEH et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Sulfitos (sulfito de sódio, metabissulfito de potássio/sódio, bissulfito de potássio/sódio)	Dermatite, urticária, hipotensão, dor abdominal, diarreia, reações anafiláticas e asmáticas graves	Evitar em asmáticos	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020
BHT e BHA	Lesão hepática, gastroenterite, metemoglobinemia	Precaução em crianças	BELAYNEH et al., 2020
Conservantes			
Álcool benzílico	Depressão respiratória, hemorragia intraventricular, acidose metabólica, hipotensão, bradicardia, colapso cardiovascular, convulsões, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento, reações de hipersensibilidade.	Evitar em neonatos, devido à imaturidade da conjugação com glicina. Contraindicado <3 anos.	BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020; ROUAZ et al., 2021
Benzoato de sódio	Urticária, dermatite atópica, anafilaxia, síndrome da respiração ofegante. Pode aumentar risco de icterícia em neonatos	Precaução em neonatos	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020; MEYERS et al., 2020
Cloreto de benzalcônio	Ototoxicidade, irritação dérmica, broncoconstrição prolongada se inalado.	Precaução em pacientes asmáticos	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Parabenos (propil e metil)	Pode causar encefalopatia bilirrubínica em neonatos com icterícia. Reações de hipersensibilidade dérmica	Cuidado <2 meses	BELAYNEH et al., 2020; MEYERS et al., 2020
Corantes			
Tartrazina, quinolinas, trifenilmetano	Hipersensibilidade, reações anafiláticas, angioedema, asma, urticária, hipercinesia, broncoconstrição, erupção cutânea	Contraindicado em formulações pediátricas	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Diluentes			
Lactose	Dor abdominal, distensão, flatulência, diarreia, eczema	Evitar em intolerantes à lactose e prematuros	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Manitol	Diarreia osmótica	Precaução em crianças	BELAYNEH et al., 2020
Edulcorante			
Aspartame	Reações de hipersensibilidade, neurotoxicidade, cefaleia. Contém fenilalanina, contraindicado em fenilcetonúria.	Precaução em crianças	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020; MEYERS et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Frutose	Desconforto gastrointestinal e diarreia.	Precaução em lactentes e em pacientes diabéticos	BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020
Óleo de menta	Fibrilação atrial, dor muscular, sensação de queimação	Precaução em crianças	BELAYNEH et al., 2020

Quadro 2 – Excipientes pediátricos e potenciais efeitos adversos (continuação)

Excipiente	Efeitos adversos em pediatria	Recomendações	Referência
Edulcorante			
Sacarina	Fotossensibilidade, prurido, urticária, náusea, diarreia, cefaleia.	Precaução em crianças	ARAÚJO, BORIN, 2012; BELAYNEH et al., 2020
Sacarose	Reduz pH da placa dentária, favorece cárie.	Precaução em diabéticos	BELAYNEH et al., 2020
Sorbitol	Não absorvido no intestino, causa dor abdominal, flatulência, diarreia osmótica	Evitar via IV; precaução oral	BELAYNEH et al., 2020; ARAÚJO, BORIN, 2012
Sucralose	Alterações de glicose, insulina e GLP-1; potencial carcinogênico	Precaução em distúrbios metabólicos	BELAYNEH et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Solvente			
Álcool etílico	Depressão do SNC, toxicidade cardiovascular, hipoglicemia, alterações hidroeletrolíticas.	Cuidado em <6 anos. Máximo de 5% v/v com supervisão clínica	MEYERS et al., 2020; ROUAZ et al., 2021
Álcool isopropílico	Queimadura química.	Cuidado em neonatos de muito baixo peso	MEYERS et al., 2020
Etanol	Depressão do SNC, confusão, distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática.	Precaução <4 anos	BELAYNEH, TADESE, MOLLA, 2020
Óleo de amendoim	Reações de hipersensibilidade	Precaução em crianças	BELAYNEH et al., 2020
Propilenoglicol e polietilenoglicol	Hipotensão, arritmia, depressão SNC, hiperosmolalidade, aumento de creatinina e bilirrubina, dermatite, efeito laxante.	Precaução em <4 anos	BELAYNEH et al., 2020; MEYERS et al., 2020
Glicerol	Efeito osmótico: mucosite, distúrbios eletrolíticos, cefaleia, dor abdominal, diarreia.	Precaução em crianças	BELAYNEH et al., 2020
Surfactante/Emulsificante			
Polissorbato (20 e 80)	Hipersensibilidade, trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão, acidose metabólica.	Evitar em <1 ano	BELAYNEH et al., 2020

7. ACEITABILIDADE DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Definição de aceitabilidade

Aceitabilidade é a capacidade e a disposição do paciente, bem como de seu cuidador, em utilizar e administrar o medicamento conforme prescrito. A adesão em pediatria apresenta desafios específicos, pois não depende apenas do esforço dos pais, mas também de questões práticas como erros de medição, derramamentos e vômitos (KOREN, 2017).

Palatabilidade e estratégias de administração

A aceitação das formulações pela criança é essencial para o sucesso terapêutico. Por isso, têm-se investido em novas estratégias de mascaramento de sabor e dispositivos inovadores, como mamadeiras e chupetas com reservatórios de medicamento, que facilitam a administração oral de líquidos e melhoram a palatabilidade (GALANDE, KHURANA, MUTALIK, 2020).

Impacto do volume e do dispositivo na administração

A aceitabilidade é confirmada quando a criança ingere o medicamento de forma confiável. As seringas orais oferecem vantagens em relação às colheres doseadoras, pois

permitem administração precisa e fácil limpeza (THABET, KLINGMANN, BREITKREUTZ, 2018). O volume da dose de formulações líquidas influencia a tolerância, sendo que volumes menores são geralmente mais bem aceitos, especialmente quando a palatabilidade é limitada (EMA, 2013).

Adesão e responsabilidade da criança

Formas de administração simples e esquemas posológicos práticos contribuem para melhorar a adesão. Conforme a idade e a capacidade de compreensão da criança, ela pode receber alguma responsabilidade sobre seu tratamento, reforçando o engajamento. Quando o efeito terapêutico não é alcançado, a não adesão deve ser considerada como possibilidade (KOREN, 2017).

Segurança e atratividade do medicamento

A atratividade do medicamento deve equilibrar aceitação adequada e risco de ingestão acidental. Aspectos como forma farmacêutica, formulação, acessórios e embalagem (primária e secundária) devem ser avaliados para reduzir riscos e aumentar a aceitabilidade (EMA, 2013).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Cuidado Farmacêutico na dispensação de formulações pediátricas é essencial para garantir uma farmacoterapia segura e eficaz, considerando que crianças apresentam características fisiológicas distintas dos adultos e variações significativas entre diferentes fases da infância. O ingrediente farmacêutico ativo deve apresentar eficácia e segurança, mas a segurança dos excipientes e das embalagens também precisa ser assegurada. Embora muitos excipientes sejam reconhecidos como seguros, nem todos são atóxicos para pacientes pediátricos. Fatores como idade, peso, desenvolvimento orgânico e presença ou atividade de enzimas específicas influenciam diretamente o metabolismo desses excipientes.

O conhecimento disponível sobre a segurança dos excipientes em diferentes idades ainda é limitado. Por isso, os medicamentos pediátricos devem conter apenas os excipientes essenciais e nas menores quantidades possíveis, de forma a reduzir o risco de toxicidade. De maneira geral, as formulações sólidas tendem a utilizar excipientes considerados seguros, enquanto muitas formulações líquidas contêm conservantes, antioxidantes ou agentes de mascaramento de sabor que podem gerar preocupações quanto à segurança.

Os avanços recentes no desenvolvimento de formulações pediátricas indicam uma tendência de migração das formas líquidas para formas sólidas, com o objetivo de aumentar a segurança, a estabilidade e a aceitabilidade pelos pacientes. A escolha da forma de dosagem e da via de administração deve considerar diversos fatores, como a condição clínica a ser tratada, a duração do tratamento, as propriedades da substância ativa, a necessidade e segurança dos excipientes, os dispositivos de medição e administração, o risco de erros de dosagem e a facilidade de administração e aceitabilidade pelo paciente.

Não é incomum que diferentes vias de administração e formas farmacêuticas sejam necessárias para a mesma substância ativa, garantindo que o tratamento seja adequado para cada faixa etária da população pediátrica e promovendo o sucesso da farmacoterapia em todas as fases da infância.

REFERÊNCIAS

[1] ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Médica*, v. 49, p. 267-278, 2012.

[2] BELAYNEH, A.; TADESE, E.; MOLLA, F. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. *International Journal of General Medicine*, v. 13, p. 1051-1066, 2020. DOI: https://doi.org/10.2147/IJGM.S276351 Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 47, de 8 de setembro de 2009**. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0047_08_09_2009_rep.html. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Bulário eletrônico de medicamentos**. Brasília: ANVISA, 2023. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] CHANDRASEKARAN, G.; RAJALAKSHMI, A. Fixed dose combination products as oro-dispersible tablets: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 9, p. 563-573, 2019. DOI: https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2839 Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, p. 57-66, 2009. DOI: https://doi.org/10.1590/S1984-82502009000100007 Acesso em: 12 mar. 2026.

[7] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Paediatric Committee (PDCO). **Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use**. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. London: EMA, 2013. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] GALANDE, A. D.; KHURANA, N. A.; MUTALIK, S. Pediatric dosage forms: challenges and recent developments: a critical review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 10, p. 155-166, 2020. DOI: https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.101019 Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] KOREN, G. Farmacologia perinatal e pediátrica. In: KATZUNG, B. G. et al. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. cap. 59.

[10] MEYERS, R. S. et al. Key potentially inappropriate drugs in pediatrics: the KIDs list. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 25, p. 175-191, 2020. DOI: https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 Acesso em: 12 mar. 2026.

[11] OPENAI. ChatGPT (modelo GPT-5). Ferramenta de inteligência artificial generativa. 2026. Disponível em: https://chat.openai.com. Acesso em: 24 fev. 2026.

[12] STRICKLEY, R. G. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, p. 1335-1365, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.013 Acesso em: 12 mar. 2026.

[13] THABET, Y.; KLINGMANN, V.; BREITKREUTZ, J. Drug formulations: standards and novel strategies for drug administration in pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 58, p. S26-S35, 2018. DOI: https://doi.org/10.1002/jcph.1118 Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 6

Farmacoterapêutica do idoso: bases para um cuidado farmacêutico seguro

Carine Viana
Lia Pavelacki
Patrícia Dutra Sauzem

Resumo: O envelhecimento populacional constitui um dos maiores desafios contemporâneos para os sistemas de saúde em âmbito global. Nas últimas décadas, a transição demográfica e epidemiológica tem resultado em aumento expressivo do número de idosos e, consequentemente, de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Esse fenômeno acarreta crescimento significativo no consumo de medicamentos nessa faixa etária, configurando um cenário em que a polifarmácia se torna frequente. Os idosos apresentam dificuldades para o gerenciamento da farmacoterapia acarretando menor adesão ao tratamento, elevação do risco de interações medicamentosas e maior incidência de reações adversas. Condições que necessitam de maior vigilância farmacêutica com estratégias específicas para garantir a segurança no uso de medicamentos nessa população. As mudanças fisiológicas inerentes ao envelhecimento desempenham papel crucial na resposta farmacoterapêutica por influenciarem tanto na farmacocinética quanto na farmacodinâmica dos fármacos. No âmbito da farmacocinética, são descritas variações nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que afetam diretamente a biodisponibilidade, a meia-vida e a eliminação dos medicamentos. Em paralelo, alterações farmacodinâmicas, como modificações na densidade e sensibilidade de receptores, bem como na homeostase, podem resultar em respostas terapêuticas imprevisíveis ou exageradas. Tais particularidades tornam os idosos mais vulneráveis a efeitos indesejados, exigindo ajustes cuidadosos de dose e seleção criteriosa das terapias medicamentosas. O gerenciamento inadequado dos medicamentos não compromete apenas a qualidade de vida dos pacientes idosos, mas também intensifica a utilização de recursos assistenciais, aumentando os encargos econômicos e sociais. As hospitalizações relacionadas a eventos adversos e a complicações decorrentes da polifarmácia representam sobrecarga para os serviços, reforçando a necessidade de ações preventivas e de monitoramento sistemático da farmacoterapia. As especificidades fisiológicas do idoso, somadas ao aumento expressivo do uso de medicamentos e à coexistência de múltiplas doenças crônicas, demandam uma abordagem diferenciada e altamente qualificada por parte dos profissionais de saúde, em especial do farmacêutico. Nesse cenário, o conhecimento aprofundado sobre a interação entre envelhecimento, comorbidades e polifarmácia torna-se indispensável para garantir a efetividade terapêutica, reduzir riscos e prevenir complicações associadas ao uso de fármacos. A farmacologia geriátrica, portanto, emerge como campo estratégico ao fornecer subsídios para ajustes individuais de dose, seleção criteriosa de medicamentos e implementação de estratégias de acompanhamento que assegurem maior segurança e adesão ao tratamento. Assim, promover o uso adequado dos medicamentos em idosos não apenas potencializa os benefícios clínicos, mas também contribui para a preservação da qualidade de vida e para a sustentabilidade dos sistemas de saúde diante do envelhecimento populacional.

Palavras-chave: Farmacologia Geriátrica, Farmacocinética, Farmacodinâmica, Envelhecimento.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global e tem se manifestado como uma marcante característica das sociedades contemporâneas, representando uma mudança significativa na estrutura etária das populações ao redor do mundo, pois à medida que as sociedades experimentam um aumento significativo na expectativa de vida e um declínio nas taxas de natalidade, a proporção de idosos na população está aumentando (OSAREME et al., 2024).

O envelhecimento é definido como um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio-ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte (HILMER; WU; ZHANG, 2019). Este processo está associado à múltiplas comorbidades e frequentemente requer muitos medicamentos para tratar as doenças, o que predispõe grandemente a população geriátrica aos riscos da prática de polifarmácia e aos efeitos adversos dos medicamentos (ROLLER-WIRNSBERGER et al., 2019).

A terapia farmacológica em idosos representa um desafio relevante devido à coexistência de três fatores predisponentes principais: a idade avançada, a presença de múltiplas comorbidades e a polifarmácia. A vulnerabilidade dessa população frente aos problemas relacionados ao uso de medicamentos é elevada, em virtude da complexidade clínica, da necessidade de diversos agentes terapêuticos e das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento, que aumentam o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos (DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020). Além disso, as alterações fisiológicas predispõem os idosos a reações adversas a medicamentos (RAM), à cascata iatrogênica e ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI), fatores que, por sua vez, contribuem para o aumento da morbimortalidade, incluindo quedas, fraturas, delirium, hospitalizações, institucionalizações e até mesmo óbitos (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

O envelhecimento ainda traz mudanças nas funções corporais, como visão, audição, deglutição e cognição, que dificultam o uso correto de medicamentos. Idosos, especialmente acima de 75 anos, costumam usar cinco ou mais remédios ao mesmo tempo (polifarmácia), tornando a administração e adesão ao tratamento mais complexas (DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020).

A manutenção da capacidade funcional é essencial para a qualidade de vida do idoso e deve ser o principal objetivo do cuidado. A prevenção da incapacidade é a melhor estratégia, considerando que depois de instalada, a recuperação plena da autonomia é improvável. Nesse contexto, a fragilidade tem ganhado relevância crescente na prática clínica, sendo reconhecida como uma síndrome multidimensional que resulta da interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais ao longo da vida (WYNNE; BLAGBURN, 2010; HILMER; WU; ZHANG, 2019). A maior vulnerabilidade decorrente do declínio da reserva fisiológica relacionado à idade e da diminuição da função de múltiplos sistemas orgânicos, compromete a capacidade de enfrentar estresses diários ou agudos. Esse quadro está relacionado ao aumento do risco de desfechos clínicos adversos, incluindo declínio funcional, quedas, hospitalização, institucionalização e óbito (HILMER; WU; ZHANG, 2019).

Nos idosos frágeis, como a reserva funcional dos órgãos é menor, até pequenos estresses podem desencadear deterioração aguda. As doenças agudas podem se manifestar de forma atípica, não com sinais clássicos, mas como perda súbita de mobilidade, alterações cognitivas ou comportamentais (ROLLER-WIRNSBERGER et al., 2019). Por exemplo: a pneumonia pode surgir como confusão ou quedas, em vez de febre e tosse; o infarto pode se apresentar apenas com fraqueza ou falta de ar, sem dor torácica; e a infecção urinária pode ocorrer sem sintomas urinários clássicos, mas com delírio ou alteração do comportamento.

A polifarmácia apresenta uma estreita correlação com a fragilidade em indivíduos idosos. Este fenômeno é altamente prevalente entre idosos frágeis, apesar da avaliação dos medicamentos ser pouco frequente nesse grupo populacional. As alterações biológicas associadas à fragilidade, incluindo mudanças na composição corporal, funcionamento de órgãos e aumento da vulnerabilidade a fatores externos, têm potencial para impactar significativamente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos administrados a esses pacientes. Portanto, é clinicamente importante considerar a fragilidade como um dos muitos fatores que influenciam o uso e a resposta ao medicamento (HILMER; WU; ZHANG, 2019).

Dessa forma, compreender o envelhecimento e suas mudanças fisiológicas é crucial diante do aumento da população idosa, pois isso pode elevar os casos de doenças crônicas e demandar mais investimentos em saúde.

2. FARMACOLOGIA GERIÁTRICA

A farmacologia geriátrica é o ramo da farmacologia dedicado ao estudo do uso de medicamentos em pessoas idosas, considerando as particularidades biológicas e clínicas dessa faixa etária. O tratamento medicamentoso nessa população é especialmente complexo em virtude das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, que aumentam a suscetibilidade a reações adversas e toxicidade. Além disso, o envelhecimento populacional está associado ao aumento da prevalência de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), favorecendo a polifarmácia e, consequentemente, ampliando o risco de interações medicamentosas e efeitos indesejados.

As modificações decorrentes do envelhecimento afetam tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica dos fármacos. O conhecimento desses mecanismos é essencial para otimizar a resposta terapêutica, prevenir interações medicamentosas e alimentares, e reduzir o risco de intoxicações (NGCOBO, 2025). Dessa forma, a compreensão das especificidades da farmacoterapia no idoso contribui para uma prática clínica mais segura e eficaz, alinhada às necessidades dessa população.

Farmacocinética geriátrica

O conceito de farmacocinética refere-se à influência do organismo sobre o fármaco após sua administração. Engloba os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que determinam a quantidade de fármaco disponível para exercer sua ação terapêutica, tanto em termos de concentração quanto de duração do efeito. Compreender a farmacocinética possibilita otimizar a eficácia terapêutica, além de prevenir e manejar potenciais interações medicamentosas, interações com alimentos e intoxicações.

A farmacocinética geriátrica estuda como o organismo da pessoa idosa absorve, distribui, metaboliza e excreta medicamentos, considerando as alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. No entanto, ao avaliar os impactos do envelhecimento sobre a farmacocinética, é fundamental levar em conta também o contexto clínico individual (NGCOBO, 2025).

Alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento e o impacto na farmacocinética

O envelhecimento predispõe a um maior consumo de medicamentos e, associado a isso, a fisiologia humana sofre diversas alterações que afetam as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, gerando consequências clinicamente relevantes para a segurança e a eficácia terapêutica. Além disso, a presença de comorbidades e polifarmácia torna essa população mais suscetível a efeitos adversos e interações medicamentosas, aumentando a complexidade da terapêutica (HILMER; WU; ZHANG, 2019). A heterogeneidade entre os idosos intensifica esse cenário, uma vez que o ritmo de declínio funcional varia entre órgãos e indivíduos de mesma idade. Essa observação justifica a percepção de que os determinantes do envelhecimento produzem efeitos deletérios distintos entre diferentes pessoas (DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020).

Na população idosa, os quatro processos farmacocinéticos — absorção, distribuição, metabolismo e excreção — podem ser influenciados pelas alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

Absorção

Absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. O mecanismo de absorção da maioria dos fármacos é o mesmo de outras barreiras epiteliais, ou seja, transferência passiva a uma velocidade que é determinada pela ionização e lipossolubilidade das moléculas do fármaco. A maioria dos fármacos é administrada via oral e tem sua absorção no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade corresponde à fração da dose administrada que alcança a circulação sistêmica.

No processo natural de envelhecimento ocorrem alterações como: aumento do pH gástrico, redução da secreção ácida, menor motilidade gastrointestinal, redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, diminuição da extensão do intestino delgado, além de menor disponibilidade de enzimas e transportadores. A redução do peristaltismo digestivo aumenta o tempo de contato do fármaco com a mucosa intestinal (OLIVEIRA; CORRADI, 2018). Já a absorção de substâncias que dependem de transporte ativo, como cálcio, ferro e vitaminas, tende a ser diminuída. Fármacos como cetoconazol e itraconazol, que necessitam de meio ácido, podem ter absorção reduzida nos idosos. Além disso, a perfusão tecidual mais lenta pode afetar a absorção de medicamentos administrados por vias transdérmica, intramuscular ou subcutânea (COLET, 2020).

De modo geral, as alterações na absorção dos fármacos observadas no idoso não possuem impacto clínico relevante. Entretanto, a redução do metabolismo de primeira passagem constitui uma exceção importante, uma vez que pode aumentar a biodisponibilidade de medicamentos extensamente metabolizados no fígado (como morfina, propranolol e nitroglicerina oral), elevando o risco de efeitos adversos, ou reduzir a ativação de pró-fármacos (como enalapril e valaciclovir), comprometendo sua eficácia. Nesses casos, recomenda-se iniciar a terapia com doses mais baixas e, quando

possível, considerar vias alternativas de administração, como a transdérmica ou sublingual (NGCOBO, 2025).

Distribuição

Os principais compartimentos de distribuição são o plasma, o líquido intersticial, o intracelular, o transcelular e o tecido adiposo. O volume de distribuição (Vd) corresponde ao volume necessário para conter todo o fármaco corporal em concentração plasmática equivalente. Fármacos hidrossolúveis permanecem principalmente no plasma e no líquido intersticial, enquanto os lipossolúveis penetram em todos os compartimentos e podem acumular-se no tecido adiposo (WYNNE; BLAGBURN, 2010).

Com o envelhecimento, há redução progressiva da água corporal total e da massa magra, com aumento proporcional da gordura corporal. Assim, fármacos polares, solúveis em água, apresentam redução do Vd e maior concentração plasmática, como digoxina, lítio, aspirina, teofilina e cimetidina. Por outro lado, fármacos lipossolúveis apresentam aumento do Vd, com consequente prolongamento da meia-vida, como ocorre com amiodarona, clordiazepóxido, morfina, difenidramina, diazepam e verapamil (NGCOBO, 2025). Dessa forma, medicamentos lipofílicos, como os benzodiazepínicos, podem causar maior risco de efeitos adversos em idosos (DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020).

Além das alterações na composição corporal, os idosos podem apresentar redução na ligação de fármacos às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, em razão da menor síntese hepática e de condições associadas, como desnutrição ou doenças crônicas (OLIVEIRA; CORRADI, 2018). Essa diminuição resulta em maior fração livre do fármaco na circulação, que é a porção farmacologicamente ativa. Como consequência, pode ocorrer intensificação dos efeitos terapêuticos, mas também maior risco de toxicidade. Essa situação é particularmente relevante para fármacos com baixo índice terapêutico, como digitálicos, hipoglicemiantes, sulfonamidas e anticoagulantes, em que pequenas variações na concentração plasmática podem levar a desfechos clínicos graves (NGCOBO, 2025).

Metabolismo

O metabolismo de fármacos ocorre predominantemente no fígado, especialmente pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), e envolve reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e fase II (conjugação), que geralmente reduzem a lipossolubilidade e favorecem a eliminação renal. Com o envelhecimento, há redução da atividade enzimática hepática, sobretudo das reações de fase I, além de diminuição do metabolismo de primeira passagem. Estudos apontam reduções de até 40% no fluxo sanguíneo hepático e 30% na massa hepática em idosos (WYNNE; BLAGBURN, 2010; DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020). Como consequência, fármacos com extenso metabolismo de primeira passagem, como propranolol e labetalol, apresentam maior biodisponibilidade. Por outro lado, pró-fármacos que necessitam de ativação hepática, como enalapril e perindopril, podem ter eficácia reduzida. A menor perfusão hepática prolonga a meia-vida de fármacos como benzodiazepínicos, barbitúricos e paracetamol, os quais devem ser usados com cautela ou evitados em idosos (NGCOBO, 2025).

Excreção

Consiste na saída do fármaco ou seus metabólitos do organismo. As principais vias de excreção são, rins, sistema hepatobiliar, pulmões (importante para anestésicos voláteis/gasosos). A maior parte dos fármacos deixa o organismo pela urina, inalterados ou na forma de metabólitos polares renal (WYNNE; BLAGBURN, 2010).

O envelhecimento leva à redução da massa renal e do número de néfrons funcionais, com queda do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular (TFG). Como consequência, a eliminação de fármacos é prejudicada, prolongando sua ação (OLIVEIRA; CORRADI, 2018). A redução da função renal em idosos afeta a depuração de muitos medicamentos, como antibióticos solúveis em água, diuréticos, digoxina, bloqueadores β-adrenérgicos solúveis em água, lítio e anti-inflamatórios não esteroides. Nesses casos, a relevância clínica da redução depende do índice terapêutico do fármaco, sendo os de faixa estreita os que apresentam maior risco de toxicidade (NGCOBO, 2025).

O Quadro 1 resume alterações fisiológicas promovidas pelo envelhecimento, seus efeitos potenciais sobre a farmacocinética dos medicamentos, as principais recomendações terapêuticas e exemplos clínicos relevantes.

Quadro 1 - Alterações farmacocinéticas no envelhecimento e suas implicações terapêuticas.

Mudanças fisiológicas	Efeito potencial	Implicações terapêuticas	Medicamentos afetados
ABSORÇÃO			
Aumento do pH gástrico; diminuição da secreção de ácido gástrico	Dissolução prejudicada; redução da biodisponibilidade de alguns fármacos (em geral efeito pouco significativo)	Potencial atraso no início do efeito; considerar formas farmacêuticas alternativas	Eritromicina, aspirina
Diminuição da absorção intestinal; diminuição da motilidade do trato gastrointestinal	Menor previsibilidade da biodisponibilidade	Pode ser necessário aumentar a dose ou usar via alternativa (ex.: transdérmica)	Vitamina B12
Diminuição do fluxo sanguíneo intestinal	Pode afetar biodisponibilidade, geralmente sem grande relevância clínica	Monitorar resposta clínica	Propranolol, enalapril, metoprolol
Diminuição das enzimas e transportadores; alterações da microbiota.	Impacto variável na absorção	Monitorar resposta clínica	—
Redução do metabolismo de primeira passagem (hepático)	Maior biodisponibilidade oral de fármacos de alta depuração	Iniciar com dose baixa, titular lentamente; considerar vias alternativas (ex.: transdérmica sublingual, injetável)	Morfina, verapamil, propranolol,
	Pró-fármacos tem menor ativação e podem reduzir a ação	Ajuste da dose conforme resposta clínica.	Enalapril, codeína, valaciclovir

Quadro 1 - Alterações farmacocinéticas no envelhecimento e suas implicações terapêuticas. (continuação)

Mudanças fisiológicas	Efeito potencial	Implicações terapêuticas	Medicamentos afetados
DISTRIBUIÇÃO			
Diminuição da água corporal; diminuição da massa magra	Aumento da concentração plasmática de fármacos hidrossolúveis	Usar doses menores em fármacos com estreita margem terapêutica	Digoxina, lítio
Aumento da gordura corporal	Aumento do volume de distribuição; aumento da meia-vida de fármacos lipossolúveis	Efeito prolongado após descontinuação	Amiodarona, diazepam, macrolídeos
Diminuição da albumina plasmática	Aumento da fração livre de fármacos ácidos → risco de toxicidade	Ajustar dose conforme efeito clínico (ex.: monitorar INR)	Varfarina, acenocumarol
Aumento da α1-glicoproteína ácida	Redução da fração livre de fármacos básicos	Pode ser necessário reduzir a dose de carga	Teofilina
METABOLISMO			
Diminuição da atividade enzimática hepática; diminuição do fluxo sanguíneo hepático; diminuição da massa hepática	Redução da depuração hepática, principalmente de fármacos de alta taxa de extração	Iniciar terapia com dose baixa; monitorar efeitos e reações adversas	Morfina, propranolol
Diminuição do metabolismo de fase I (CYP450)	Variabilidade na biotransformação	Monitoramento terapêutico	Enalapril, fenitoína, teofilina, macrolídeos, amlodipina
EXCREÇÃO			
Diminuição da TFG; diminuição do fluxo sanguíneo renal; redução do número de néfrons funcionantes; diminuição da secreção tubular (OAT, OCT, Gp-P).	Aumento do risco de acúmulo de fármacos eliminados por via renal; risco de toxicidade	Monitorar função renal e níveis séricos; ajustar dose ou substituir fármaco	Digoxina, gentamicina, metformina, penicilinas, cefalosporinas, AINEs, amilorida, cimetidina, dabigatrana, furosemida, glipizida, espironolactona
Diminuição da capacidade de concentração urinária	Aumento do risco de distúrbios hidroeletrolíticos e desidratação	Cautela no uso de diuréticos e lítio	Diuréticos, lítio

ABREVIATURAS: TFG (taxa de filtração glomerular). OAT (Organic Anion Transporters): transportadores de ânions orgânicos, responsáveis pela secreção tubular de fármacos aniônicos, como penicilinas, cefalosporinas, metotrexato e AINEs. OCT (Organic Cation Transporters): transportadores de cátions orgânicos, envolvidos na secreção de fármacos catiônicos, como metformina, amilorida e cimetidina. Gp-P(glicoproteína P): bomba de efluxo que participa da eliminação de diversos fármacos, como digoxina, verapamil e dabigatrana.

Fonte: Adaptado de Drenth-Van Maanen; Wilting; Jansen (2020) e NgCobo (2025).

3. FARMACODINÂMICA GERIÁTRICA

A farmacodinâmica refere-se aos efeitos do fármaco sobre o organismo, ou seja, como a droga interage com receptores, enzimas e sistemas biológicos para produzir suas ações terapêuticas ou adversas. Enquanto a farmacocinética descreve “o que o corpo faz com o fármaco”, a farmacodinâmica explica “o que o fármaco faz com o corpo” (NGCOBO, 2025).

A farmacodinâmica geriátrica considera as alterações em mecanismos homeostáticos e em receptores, que sofrem mudanças em sua densidade, sensibilidade e afinidade, além de modificações em vias de sinalização intracelular e na própria homeostase fisiológica (GORZONI; PASSARELLI, 2011). Tais alterações comprometem a reserva funcional dos diferentes sistemas orgânicos, reduzindo a capacidade adaptativa e aumentando a vulnerabilidade a eventos adversos, mesmo diante de doses terapêuticas usuais.

É importante destacar que essas modificações não ocorrem de forma homogênea entre os indivíduos. Aspectos genéticos, ambientais e clínicos modulam a resposta farmacológica, tornando a heterogeneidade interindividual um fator central na prática geriátrica. Essa variabilidade explica por que alguns idosos apresentam maior sensibilidade ou resistência a determinados fármacos, o que exige individualização da terapêutica.

Além disso, observa-se que a interação fármaco–receptor sofre modificações relevantes, envolvendo receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, gabaérgicos, opioides e também receptores relacionados à regulação hormonal e metabólica, como os do paratormônio e da vitamina D (NGCOBO, 2025). Assim, as alterações farmacodinâmicas no idoso não se restringem ao sistema nervoso central ou cardiovascular, mas alcançam também os sistemas endócrino, imunológico e hemostático, repercutindo de maneira ampla na eficácia e segurança dos tratamentos. O Quadro 2 sistematiza os principais tipos de alterações farmacodinâmicas envolvidas no envelhecimento, exemplificando os fármacos envolvidos e suas implicações clínicas em indivíduos idosos.

Quadro 2 - Alterações farmacodinâmicas relacionadas ao envelhecimento e seus impactos clínicos.

Alteração no idoso	Medicamentos Relacionados	Efeitos Observados
Sistema Nervoso Central (Cérebro e SNC)		
Redução do fluxo sanguíneo cerebral e menor reserva funcional	Antidepressivos, benzodiazepínicos	Confusão, delírio, rebaixamento do nível de consciência
Queda da capacidade cognitiva (redução da plasticidade cerebral, declínio de neurotransmissores e receptores)	Benzodiazepínicos, anticolinérgicos, opioides	Comprometimento de memória, delírio, confusão.
Alterações na sensibilidade a anestésicos (aumento da sensibilidade de receptores GABA, redução da função de receptores NMDA, alterações dopaminérgicas e adrenérgicas)	Anestésicos (propofol, sevoflurano, midazolam)	Sedação acentuada, depressão do SNC, hipotensão, maior risco de delírio pós-operatório e instabilidade cardiovascular.
Alterações na densidade e sensibilidade nos receptores GABA	Benzodiazepínicos	Sedação aumentada, risco de quedas e delírio
Maior sensibilidade e alteração na sinalização dopaminérgica	Antipsicóticos	Maior risco de sintomas extrapiramidais
Sistema Cardiovascular		
Redução da ação do sistema nervoso autônomo (hiporresponsividade barorreceptores e adaptação cardiovascular)	Anti-hipertensivos	Hipotensão ortostática, tontura, risco de quedas
Redução do número e afinidade de receptores β-adrenérgicos	Betabloqueadores, agonistas β2 (ex.: salbutamol)	Resposta cardiovascular e broncodilatadora diminuída
Menor responsividade dos receptores α-adrenérgicos (menor resposta tanto a agonistas quanto a antagonistas)	Fenilefrina, clonidina, prazosina	Resposta vasoconstritora reduzida, maior risco de hipotensão

Quadro 2 - Alterações farmacodinâmicas relacionadas ao envelhecimento e seus impactos clínicos.(Continuação)

Alteração no idoso	Medicamentos Relacionados	Efeitos Observados
Sistema Nervoso Central (Cérebro e SNC)		
Sistema Musculoesquelético e Equilíbrio		
Menor controle postural (sarcopenia, declínio vestibular e proprioceptivo)	Benzodiazepínicos, antipsicóticos, anti-hipertensivos	Instabilidade, maior risco de quedas
Alterações na disponibilidade de cálcio (redução da absorção intestinal, menor reabsorção renal e alterações hormonais)	Cálcio	Alteração na homeostase óssea, maior risco de osteopenia, osteoporose e fraturas
Sistema Metabólico e Endócrino		
Alterações na regulação da glicemia (Alteração na secreção de insulina, resistência periférica)	Insulina, sulfonilureias	Maior risco de hipoglicemia
Alterações metabólicas (intolerância à glicose, redução da sensibilidade à insulina e alterações hormonais)	Corticoides, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos	Maior risco de hiperglicemia e descompensação do diabetes
Alterações endócrinas (declínio da função hormonal e alterações na sinalização)	Corticoides, hormônios tireoidianos	Disfunções hormonais
Alterações nos receptores do paratormônio/vitamina D	Vitamina D	Alteração da homeostase óssea, risco aumentado de fraturas
Sistema Renal e Hidroeletrolítico		
Alterações na regulação hidroeletrolítica por AINEs (inibição das prostaglandinas renais combinada com menor reserva funcional do idoso)	AINEs	Maior risco de hipotensão funcional, retenção de sódio e água, desequilíbrios hidroeletrolíticos.
Disfunções renais e intestinais relacionadas à menor responsividade autonômica (menor adaptação autonômica e declínio da função renal/intestinal)	Diuréticos, laxantes, anticolinérgicos	Alterações do equilíbrio hidroeletrolítico, constipação, incontinência
Sistema Imunológico		
Alterações imunológicas (envelhecimento do sistema imunológico - imunossenescência)	Imunossupressores	Maior predisposição a infecções
Sistema Hemostático		
Alterações hemostáticas (alterações na coagulação e fragilidade vascular)	Anticoagulantes, antiagregantes	Maior risco de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos

Fonte: Autoria própria a partir das referências citadas

Desafios e estratégias para uma farmacoterapia segura na pessoa idosa

Os profissionais de saúde enfrentam desafios cada vez mais complexos no atendimento a pacientes idosos, especialmente na prescrição de medicamentos para esse grupo, devido à significativa variabilidade interindividual, comorbidades, alterações fisiológicas e nas funções corporais, como visão, motricidade e cognição (DRENTH-VAN MAANEN; WILTING; JANSEN, 2020). Se a mesma dose de fármaco produzisse sempre a mesma resposta em todos os indivíduos, seria bem mais fácil, porém considerar a variabilidade interindividual e intraindividual é substancial em geriatria.

Compreender as alterações farmacológicas do envelhecimento é um crucial para garantir a segurança terapêutica, uma vez que aumentam a suscetibilidade a eventos adversos e essa vulnerabilidade torna-se ainda mais relevante no contexto da polifarmácia. O número de medicamentos prescritos aos idosos bem como as diferentes classes farmacológicas devem ser consideradas, uma vez que amplificam os riscos de toxicidade e eventos adversos graves (ROLLER-WIRNSBERGER et al., 2019). Essa compreensão prepara para a discussão sobre medicamentos potencialmente

inapropriados (MPIs), critérios de prescrição segura e estratégias de desprescrição, fundamentais para reduzir riscos e otimizar resultados clínicos em idosos (WYNNE; BLAGBURN, 2010).

Um dos maiores problemas decorrentes da polifarmácia é o uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs), ou seja, aqueles cujo risco supera os benefícios em idosos. Alguns protocolos e diretrizes baseados em evidências científicas e consensos de especialistas foram estabelecidos para auxiliar na identificação e redução no uso desses medicamentos em idosos e propor alternativas mais seguras e eficazes. Uma das ferramentas utilizadas na prática clínica são os critérios de Beers da American Geriatrics Society (2023) que listam medicamentos potencialmente inadequados a idosos e corroboram para a qualidade da prescrição e prevenção de sobre eventos adversos.

Os critérios de STOPP/START (O'MAHONY et al., 2023) que são um conjunto explícito de critérios baseados em sistemas fisiológicos que tenta definir os problemas de prescrição clinicamente importantes relacionados a medicamentos potencialmente inapropriados e possíveis omissões de prescrição. Assim, Beers e STOPP/START configuram-se como instrumentos essenciais e complementares para promover uma farmacoterapia mais segura e eficaz em pessoas idosas.

A adaptação da lista de medicamentos à realidade nacional é fundamental, uma vez que muitos fármacos incluídos em critérios internacionais não estão disponíveis no Brasil. Com esse objetivo, foi desenvolvido o Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, que propôs critérios explícitos para a identificação de MPI destinados à população idosa brasileira. O estudo propõe medicamentos que devem ser evitados independentemente da condição clínica e outros cuja restrição depende do quadro clínico do paciente (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

Uma cascata de prescrição começa quando os efeitos adversos de um medicamento são confundidos com uma nova condição, levando à introdução de novos fármacos e perpetuando o ciclo da polifarmácia (ROCHON; GURWITZ, 2017).

A desprescrição, que consiste na interrupção ou diminuição do uso de determinados medicamentos, representa uma estratégia relevante para minimizar a polifarmácia e melhorar os resultados dos pacientes.

Pacientes geriátricos exigem cuidados individualizados devido ao envelhecimento e à multimorbidade. Assim, é fundamental considerar tanto o acúmulo de doenças e o uso de múltiplos medicamentos quanto a resposta fisiológica única de cada paciente idoso, dada a heterogeneidade na resposta fisiológica ao envelhecimento e à polifarmácia, além da singularidade de cada indivíduo (ROLLER-WIRNSBERGER et al., 2019).

Neste cenário de individualização terapêutica, observa-se que a farmacoterapia em pacientes idosos pode ser amplamente favorecida pelos avanços da farmacogenômica, os quais permitem ajustar a dosagem conforme o perfil genético do paciente, otimizando os resultados farmacoterapêuticos (HASHIMI et al., 2024). A farmacogenômica ou farmacogenética consiste no estudo das variações genéticas responsáveis por diferenças na resposta aos fármacos entre indivíduos ou populações. Por meio de testes farmacogenômicos, é possível identificar variantes genéticas que influenciam a resposta medicamentosa, possibilitando prescrições mais precisas, aumento da eficácia terapêutica e redução de efeitos adversos (INVENTOR; PAUN, 2021).

Dessa forma, o conhecimento acerca destes aspectos farmacológicos contribui para a personalização dos tratamentos, o monitoramento adequado de medicamentos com

janela terapêutica estreita, a redução do risco de efeitos adversos e intoxicações, assim como minimiza interações medicamentosas indesejadas e otimiza as respostas aos fármacos.

A Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) é um processo multidimensional e interdisciplinar que identifica as condições médicas, psicológicas e funcionais de idosos frágeis, permitindo planejar cuidados individualizados. Evidências mostram que esta avaliação melhora a precisão diagnóstica, previne síndromes geriátricas, favorece a alta hospitalar, reduz readmissões e mortalidade, além de preservar a cognição (ROLLER-WIRNSBERGER et al., 2019).

A avaliação integrada de fatores sociais, funcionais e biológicos em pacientes geriátricos é considerada fundamental. A individualização das intervenções terapêuticas e a monitorização contínua são indicadas como estratégias centrais para promover maior segurança e eficácia, com o objetivo de reduzir riscos e otimizar os resultados terapêuticos, assim como aprimorar a qualidade de vida desses pacientes. Além disso, diante da complexidade da farmacoterapia na população idosa, ressalta-se a relevância da abordagem interprofissional. A colaboração interdisciplinar contribui para a efetividade do cuidado corroborando para um desfecho clínico favorável com redução da sobrecarga sobre o sistema de saúde.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento exerce influência significativa sobre a farmacologia do idoso, pois as alterações decorrentes desse processo aumentam a vulnerabilidade dessa população a reações adversas, interações medicamentosas e insucessos terapêuticos, sobretudo em contextos de polifarmácia.

Entre os principais aspectos, destacam-se as mudanças na farmacocinética, com maior impacto sobre o metabolismo e a excreção dos fármacos. A redução da função hepática compromete a biotransformação de diversos medicamentos, enquanto a queda progressiva da taxa de filtração glomerular diminui a eliminação renal, prolongando a meia-vida e favorecendo o acúmulo de substâncias no organismo. Alterações na composição corporal e na ligação às proteínas plasmáticas também influenciam a distribuição, embora em menor escala.

Essas transformações tornam os idosos particularmente sensíveis a fármacos com estreita margem terapêutica, exigindo maior cautela clínica. Nesse sentido, compreender tais peculiaridades é fundamental para ajustes de dose individualizados, monitoramento adequado e escolha criteriosa de alternativas terapêuticas. A personalização da farmacoterapia no idoso, portanto, é um pilar essencial da atenção integral, ao buscar equilibrar eficácia e segurança no tratamento medicamentoso.

A farmacologia geriátrica, nesse contexto, vai além da compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos no organismo envelhecido, dedicando-se também ao desenvolvimento de estratégias para prescrição adequada, ajuste posológico e monitoramento terapêutico. O aprofundamento desse conhecimento pelos profissionais de saúde permite decisões clínicas mais fundamentadas e contribui para uma farmacoterapia individualizada, segura e alinhada às necessidades específicas da população idosa.

REFERÊNCIAS

[1] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, p. 1-30, 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.18372. Acesso em: 12 mar. 2026.

[2] DRENTH-VAN MAANEN, A. C.; WILTING, I.; JANSEN, P. A. F. Prescribing medicines to older people: how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 86, p. 1921–1930, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.14424. Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] HASHIMI, S. R. et al. Pharmacogenomics in clinical practice for older people. *The Senior Care Pharmacist*, v. 39, p. 132–136, 2024. DOI: https://doi.org/10.4140/TCP.n.2024.132. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] HILMER, S. N.; WU, H.; ZHANG, M. Biology of frailty: implications for clinical pharmacology and drug therapy in frail older people. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 181, p. 22–28, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.02.003. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] INVENTOR, B. R.; PAUN, O. Pharmacogenomics in older adults: an integrative review. *Research in Gerontological Nursing*, p. 1–10, 2021. DOI: https://doi.org/10.3928/19404921-20210125-01. Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] NGCOBO, N. N. Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: a review. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 64, p. 335–367, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s40262-024-01332-5. Acesso em: 12 mar. 2026.

[7] OLIVEIRA, H. S. B.; CORRADI, M. L. G. Pharmacological aspects of elderly: an integrative literature review. *Revista de Medicina*, v. 97, p. 165-176, 2018. DOI: https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p165-176. Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine*, v. 14, p. 625-632, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-6. Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] OSAREME, J. et al. Demographic shifts and healthcare: a review of aging populations and systemic challenges. *International Journal of Scientific Research Archive*, v. 11, p. 383–395, 2024. DOI: https://doi.org/10.30574/ijsra.2024.11.1.0123. Acesso em: 12 mar. 2026.

[10] ROCHON, P. A.; GURWITZ, J. H. The prescribing cascade revisited. *The Lancet*, v. 389, n. 10081, p. 1778–1780, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31188-1. Acesso em: 12 mar. 2026.

[11] ROLLER-WIRNSBERGER, R. et al. The clinical and therapeutic challenge of treating older patients in clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 86, p. 1904–1911, 2019. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.14071. Acesso em: 12 mar. 2026.

[12] WYNNE, H. A.; BLAGBURN, J. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *Maturitas*, v. 66, p. 246–250, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.021. Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 7

Medicamentos inapropriados para idosos

Carine Viana
Evelyn Langendorf dos Santos

Resumo: De acordo com informações amplamente divulgadas por meio de publicações da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, até o ano de 2050, a população mundial composta por indivíduos com idade superior a 60 anos corresponderá a aproximadamente 22% do total global. Esse expressivo crescimento na proporção de idosos na população é reflexo direto de diversos fatores, como a redução significativa das taxas de fecundidade, o aumento da longevidade humana e a ampliação da expectativa de vida, aliados às melhorias progressivas nos sistemas públicos de saúde, que têm proporcionado melhor acesso à prevenção e ao tratamento de doenças. Simultaneamente, ocorreram transformações relevantes nos perfis epidemiológicos das populações, o que resultou em um cenário marcado pela predominância das doenças crônicas não transmissíveis e degenerativas. Durante o processo natural de envelhecimento, o organismo humano passa por uma série de mudanças fisiológicas que afetam de forma significativa o funcionamento de diversos órgãos e sistemas. Essas alterações impactam diretamente a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, ou seja, a farmacocinética, assim como modificam a sensibilidade dos receptores, interferindo na farmacodinâmica das substâncias. Como consequência, há uma modificação importante na eficácia terapêutica e na segurança do uso de medicamentos em pessoas idosas, exigindo maior atenção por parte dos profissionais de saúde. Além disso, são comuns no envelhecimento condições clínicas típicas como a presença simultânea de múltiplas doenças (comorbidades), síndromes geriátricas, comprometimentos cognitivos e limitações funcionais. Esses fatores favorecem a elevada prevalência do uso concomitante de diversos medicamentos, caracterizando a polifarmácia, o que aumenta significativamente a vulnerabilidade do idoso à ocorrência de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas prejudiciais e à exposição a fármacos considerados potencialmente inapropriados para essa faixa etária. Os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPIs) são definidos como aqueles cuja relação entre riscos e benefícios é considerada desfavorável para esse grupo populacional, especialmente quando existem alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes disponíveis para o tratamento da mesma condição clínica. Por isso, seu uso deve ser evitado sempre que possível. A utilização de MPIs está associada a desfechos clínicos negativos, como o aumento da morbidade, maior ocorrência de erros na prescrição médica, duplicação desnecessária de tratamentos, administração de medicamentos sem indicação adequada ou por períodos excessivamente prolongados, além de erros de dosagem. Esses problemas podem culminar em reações adversas graves, internações hospitalares e até mesmo em aumento da mortalidade. Diante da complexidade que envolve o processo de prescrição medicamentosa em pacientes idosos e dos efeitos negativos gerados pelos problemas relacionados ao uso de medicamentos sobre a qualidade de vida, torna-se essencial identificar e evitar o uso de MPIs nesse grupo populacional. Para isso, é fundamental que médicos, farmacêuticos e demais profissionais de saúde estejam capacitados a utilizar ferramentas específicas que auxiliem na identificação e avaliação de medicamentos inadequados, como os critérios explícitos baseados em consensos de especialistas nas áreas de geriatria e farmacologia clínica. A aplicação dessas ferramentas permite maior segurança na prescrição e no acompanhamento farmacoterapêutico, minimizando os riscos e promovendo uma assistência mais eficaz e centrada nas necessidades da pessoa idosa.

1. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida, associado à queda nas taxas de fecundidade, resultou na inversão das pirâmides etárias, o que representa a transição epidemiológica e o consequente envelhecimento populacional. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, pela definição cronológica, são consideradas idosas as pessoas acima de 60 anos, período em que se iniciam as diversas alterações inerentes ao envelhecimento (BRASIL, 2006).

O envelhecimento populacional e a saúde do idoso continuam sendo desafios para a saúde pública e temas prioritários na agenda de saúde do País e, embora o Brasil tenha avançado muito em políticas voltadas à população idosa, a velocidade da transição demográfica, social e epidemiológica necessita de ações mais efetivas e satisfatórias a tais mudanças, principalmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (VEGA; MORSCH, 2021).

Envelhecer representa um processo universal, individual, sequencial, acumulativo, irreversível, multideterminado e não patológico, próprio a todos os seres de uma espécie, onde há um declínio das funções do organismo. A partir desse processo, o organismo vai se tornando, cada vez mais, incapaz de responder de forma rápida e eficiente aos estresses do meio, aumentando a sua possibilidade de morte, havendo maior ocorrência de agravos à saúde e da necessidade de ações voltadas à promoção da saúde e prevenção de doenças, representando desafios para os sistemas de saúde (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

O processo de senescência é complexo, dinâmico e heterogêneo, caracterizado por diminuição progressiva da funcionalidade da maioria dos órgãos e sistemas, alterações fisiológicas, relacionadas a mudanças na composição corporal, redução nos mecanismos homeostáticos, entre outros. Essas modificações fisiológicas que ocorrem com a idade podem interferir na metabolização e na ação dos fármacos, como tempo de meia-vida plasmática, volumes de distribuição e eliminação, aumentando os riscos de toxicidade e de reações adversas a medicamentos (DOS SANTOS CORRÊA et al., 2022; OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

Sabe-se que a associação entre o envelhecimento natural e as doenças crônicas é fator para o aumento da demanda aos serviços de saúde, sendo necessário um cuidado diferenciado à população idosa, devido ao paradigma da incapacidade funcional, existência de comorbidades, disfunção física e declínio cognitivo, que requerem uma abordagem multidimensional, com necessidade de recursos humanos capacitados e gastos elevados em internações, equipamentos e medicamentos, implicando em esquemas terapêuticos complexos e por períodos prolongados (OLIVEIRA; CORRADI, 2018; CAÇADOR et al., 2022). Neste contexto, as doenças crônicas e as síndromes geriátricas tornam-se relevantes, por exercerem grande impacto na qualidade de vida da população idosa e nos sistemas de saúde. Portanto, entender a influência das mudanças decorrentes do avanço da idade na composição e função do corpo, na farmacocinética e na farmacodinâmica dos medicamentos, abordar a saúde do idoso de forma integral e multidimensional, e avaliar as múltiplas manifestações clínicas decorrentes da utilização de fármacos são pontos importantes a serem considerados ao prescrever medicamentos a pacientes geriátricos (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

2. DOENÇAS CRÔNICAS E SÍNDROMES GERIÁTRICAS

Em associação à inversão da pirâmide etária, o Brasil vem sofrendo alterações nos perfis epidemiológicos, com a redução da mortalidade por doenças infecciosas e predomínio do acometimento por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (BRASIL, 2021).

A presença de múltiplos problemas crônicos de saúde, o que demanda cuidados de maior complexidade, tem grande prevalência e impacto nessa população, e percebe-se que as abordagens médicas continuam centradas no diagnóstico e tratamento de doenças específicas, sendo, geralmente, fragmentadas, incompletas e ineficazes (FREITAS et al., 2018). Estima-se que 76,3% da população idosa brasileira têm pelo menos uma doença crônica e 53,6% da acima de 60 anos vive com diversas doenças crônicas, com aumento para 57,3% a partir dos 75 anos de idade (OPAS, 2023).

As doenças crônicas não transmissíveis são de caráter multifatorial, que se desenvolvem no decurso da vida e são de longa duração, estando relacionadas a inúmeros fatores, determinantes sociais e condicionantes individuais modificáveis, dentre os quais destacam-se o tabagismo, consumo excessivo de álcool, sedentarismo e alimentação não saudável. Esses fatores de risco comportamentais contribuem para os principais fatores de risco metabólicos, como obesidade, hipertensão arterial, aumento da glicemia, dislipidemia, resultando em diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, neoplasias, doenças respiratórias e outras doenças, constituindo, assim, a maior carga de morbimortalidade mundial (MALTA et al., 2020).

Representam o principal problema de saúde em todo o mundo por gerarem mortes prematuras, impactos negativos na qualidade de vida, impondo limitações e incapacidades, além de repercutirem economicamente para as famílias e a sociedade. Em 2019, foram registrados 738.371 óbitos por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil. Entre os idosos, a média era de 1,8 doença crônica por pessoa, sendo essa média mais elevada entre as mulheres, chegando a 2,4. As condições mais comuns incluíam hipertensão arterial, problemas na coluna ou nas costas, dislipidemia, diabetes e artrites ou reumatismos (MALTA et al., 2017; BRASIL, 2021).

Para a prestação de um cuidado adequado ao contexto do paciente idoso, torna-se imprescindível uma avaliação geriátrica ampla (AGA), que propõe um diagnóstico global, com avaliação em vários domínios e de caráter interdisciplinar, com vistas a identificar as necessidades e desenvolver um plano de tratamento e reabilitação com foco no estado funcional, psicossocial e na qualidade de vida (FREITAS et al., 2018). Os resultados do atendimento centrado no paciente focam em decisões clínicas que otimizam a capacidade relacionada à saúde para a vida diária, e não simplesmente resultados específicos de condições ou medicamentos (REEVE et al., 2022).

As síndromes geriátricas, termo utilizado para definir as condições clínicas decorrentes de múltiplos processos patológicos manifestados por um grupo de sinais e sintomas comuns entre pacientes idosos, são resultantes de doenças específicas e de danos cumulativos que podem compartilhar fatores de risco entre si, causando perda funcional, dependência, comprometimento da qualidade de vida e associam-se ao aumento da taxa de mortalidade. As principais síndromes geriátricas, atualmente, são: incontinência urinária, incapacidade cognitiva, instabilidade postural, imobilidade, insuficiência familiar, incapacidade comunicativa e iatrogenia (FREITAS et al., 2018).

Em relação à iatrogenia, definida como qualquer alteração patogênica provocada pela prática inadequada dos profissionais da saúde e que geram consequências prejudiciais à saúde do paciente, pode-se afirmar que a reação adversa a medicamentos (RAM) é uma das causas mais prevalentes (JUNIOR et al., 2020). A RAM é uma resposta nociva e não intencional do organismo à utilização de determinado medicamento, em doses usuais a seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de patologias (OLIVEIRA; CORRADI, 2018). Para reduzir a possibilidade de iatrogenia medicamentosa, é essencial que todos os profissionais envolvidos na atenção ao idoso conheçam e apliquem estratégias para atingir a racionalização da prescrição, com atenção à ocorrência de polifarmácia, prescrição inapropriada e subutilização de medicamentos (FREITAS et al., 2018; SOUSA et al., 2010).

3. POLIFARMÁCIA

Os medicamentos são as intervenções médicas mais comuns tanto para condições agudas quanto para doenças crônicas. A terapia medicamentosa pode ser altamente eficaz na prevenção de doenças ou no retardamento da progressão da doença, geralmente com base em diretrizes para doenças únicas recomendando o uso de uma variedade de medicamentos. No entanto, muitas vezes há uma incompatibilidade entre as diretrizes de prescrição de medicamentos para condições específicas e o grau de complexidade clínica encontrada nos indivíduos. Para pacientes com múltiplas morbidades, fragilidades, ou se aproximando do fim de suas vidas, o excesso de terapias pode não ser racional, aumentando o risco de problemas relacionados a medicamentos (SCOTTISH GOVERNMENT, 2018).

A utilização concomitante de vários medicamentos por um indivíduo é chamada de polifarmácia. Na literatura, existem algumas definições de polifarmácia, de acordo com o número de medicamentos, duração da terapia e definições descritivas, podendo ser classificada como maior (≥ 10 medicamentos por dia), hiper polifarmácia (≥ 10 medicamentos por ≥ 90 dias), excessiva (≥ 10 medicamentos no mesmo trimestre, ou ≥ 10 medicamentos durante a hospitalização), persistente (≥ 5 medicamentos por 181 dias), crônica (≥ 5 medicamentos ao mês por 6 meses) (MASNOON et al., 2017).

A polifarmácia pode ser considerada apropriada quando baseada em evidências, dependendo do contexto clínico, com o intuito de manter boa qualidade de vida, melhorar a longevidade, devendo ser otimizada para minimizar os possíveis danos causados pelas drogas. Para isso, alguns estágios devem ser considerados, como: a prescrição com avaliação de risco; evitar prescrever antes do diagnóstico (exceto em caso de dor aguda e condições graves); conhecer as ações, possíveis efeitos adversos, interações medicamentosas, requisitos de monitoramento e toxicidade dos medicamentos prescritos; revisão regular dos medicamentos; comunicação e envolvimento do paciente e cuidador, e a conciliação de medicamentos nas transições de cuidados (PAYNE, 2016; SCOTTISH GOVERNMENT, 2018).

A polifarmácia problemática ocorre quando vários medicamentos são prescritos de forma inadequada, sem indicação baseada em evidências, quando o benefício pretendido do medicamento não é alcançado ou é superado pelos riscos, estando associada a desfechos negativos na qualidade de vida do paciente, decorrentes de reações adversas, interações medicamentosas, além de dificultar a adesão ao tratamento (PAYNE, 2016). O envelhecimento populacional, a presença de múltiplas doenças crônicas e o uso de diretrizes clínicas voltadas para condições específicas — sem considerar o contexto

clínico global e os riscos do uso concomitante de vários medicamentos — estão fortemente relacionados ao aumento da polifarmácia.

Em contraponto, o processo planejado de retirada de medicamentos, ou redução de dose, conhecido como "desprescrição, mediante a aplicação de algoritmos, supervisionado por um profissional de saúde, pode ser empregado com o objetivo de reduzir a polifarmácia e suas possíveis consequências (FARRELL et al., 2017). O atendimento do paciente por profissionais da equipe multidisciplinar, com a participação do farmacêutico, deve ser estimulado, sendo importante a interação entre os membros da equipe, o acesso e o compartilhamento das informações e condutas terapêuticas para facilitar a validação da prescrição. Os resultados alcançados através das intervenções farmacêuticas após análise de prescrições podem diminuir as taxas de mortalidade, custos e tempo de internação, auxiliando na garantia da segurança dos pacientes (ARAÚJO et al., 2019; HUGHES; FREEMAN; SLATON, 2016).

A desprescrição, ligada à conciliação de medicamentos, diferencia-se das abordagens tradicionais do cuidado farmacêutico por incentivar uma conduta sistemática e proativa na resolução de problemas relacionados a medicamentos que não foram previamente detectados ou na prevenção de problemas futuros (DOS SANTOS CORRÊA et al., 2022).

A prescrição de pacientes idosos é considerada um desafio importante e crescente para a prática clínica moderna, atraindo interesse de clínicos, desenvolvedores de diretrizes e formuladores de políticas (PAYNE, 2016). Otimizar a prescrição em polifarmácia requer o incentivo ao uso de medicamentos apropriados, de uma forma que o paciente esteja disposto e seja capaz de cumprir, para tratar as condições clínicas adequadamente. Em consequência de todas as alterações fisiológicas resultantes do envelhecimento que impactam na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, a pessoa idosa apresenta-se mais suscetível à ocorrência de reações adversas a medicamentos e ao uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) (OLIVEIRA; CORRADI, 2018; LÓPEZ et al., 2022).

4. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA IDOSOS

Medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) são aqueles que representam um risco maior do que o seu benefício potencial, especialmente quando existem alternativas mais seguras para tratar a mesma condição. A esse grupo de medicamentos é atribuído o risco aumentado de desencadear reações adversas, de agravar doenças de base, de ineficácia terapêutica, uma vez que os idosos, muitas vezes, são excluídos dos estudos científicos para aprovação de novas drogas (HILMER et al., 2007).

A prescrição inapropriada apresenta risco de gerar eventos adversos, interações medicamentosas e desfechos clínicos negativos, ultrapassando os benefícios terapêuticos, na existência de fármacos mais seguros e eficazes, ou na inexistência de evidências científicas mais robustas para a sua utilização de determinados medicamentos. Ela pode surgir da ausência de comunicação entre médicos de diversas especialidades e é frequentemente atribuída à falta de treinamento e prática em geriatria na formação de médicos e farmacêuticos e, além de causar malefícios ao paciente, resultam em aumento dos custos com a atenção à saúde (MANSO, BIFFI, GERARDI, 2015; PRAXEDES et al., 2021).

Reconhecer o que é um "medicamento inapropriado", que pode ou deve ser suspenso, é um desafio para os prescritores e pacientes. A retirada de fármacos que estão provocando danos agudos aos pacientes é uma experiência comum e clara, considerando o risco ao paciente, mas quando se trata de medicamentos de uso a longo prazo, o processo é mais complexo e, para isso, torna-se importante a identificação de medicamentos potencialmente inapropriados, considerando a dose e a duração do tratamento (REEVE et al., 2022). A maioria das RAM são evitáveis se houver o cuidado em relação à identificação e a prevenção do uso de MPI e de combinações indesejáveis (OLIVEIRA et al., 2016). Diversos estudos têm demonstrado que a prescrição de MPIs está fortemente associada com a ocorrência de RAM, problemas como depressão, demência, constipação, imobilidade, quedas, fraturas e hospitalizações e, quando ligada à existência de comorbidades e polifarmácia, aumenta a exposição ao risco de mortalidade desse grupo de pacientes (OLIVEIRA et al., 2016; MANSO, BIFFI, GERARDI, 2015).

Neste contexto, surgiu a necessidade de se estabelecer estratégias para a avaliação da adequação de prescrições de pacientes geriátricos, servindo como guia para indicar a necessidade de cuidado e monitoramento da terapia, melhorando a qualidade e segurança das prescrições. Foram elaborados instrumentos que utilizam critérios implícitos (baseados em julgamentos clínicos) ou critérios explícitos. Esses últimos são baseados em consensos de especialistas na área de gerontologia e farmacologia, que definem listas de medicamentos potencialmente inapropriados, os quais devem ter seu uso evitado em idosos (MANSO, BIFFI, GERARDI, 2015). No meio científico e na prática clínica, as ferramentas de identificação de MPIs mais conhecidas e utilizadas são os Critérios de Beers e o Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/ Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (STOPP/START), que serviram como base para construção do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos.

5. CRITÉRIOS DE BEERS

Mark Beers e colaboradores propuseram, em 1991, o primeiro conjunto de critérios explícitos utilizando a técnica Delphi modificada, através do consenso de especialistas na área, sendo publicada uma lista de 30 medicamentos que deveriam ser evitados em usuários idosos residentes em instituições de longa permanência (SHARMA et al., 2021). A lista passou por diversas revisões e atualizações no decorrer dos anos, sendo a aplicação dos critérios expandida para diversos cenários em 2007 e, em 2010, a American Geriatrics Society (AGS) assumiu as atualizações, publicando a última versão em 2023.

Os Critérios de Beers® da AGS (2023) englobam medicamentos e classes de medicamentos considerados como potencialmente inapropriados (MPIs) para uso em idosos, organizados em 5 categorias: 1) Medicamentos considerados potencialmente inapropriados; 2) Medicamentos potencialmente inapropriados em pacientes com determinadas doenças ou síndromes; 3) Medicamentos a serem utilizados com cautela; 4) Interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; e 5) Medicamentos cujas doses devem ser ajustadas com base na função renal.

Na versão de 2023, especialistas, incluindo médicos, farmacêuticos e enfermeiros, realizaram uma revisão sistemática abrangente de novos dados publicados desde a atualização de 2019. Os problemas relacionados a medicamentos e reações adversas em idosos foram classificados de acordo com o nível das evidências e na força da recomendação, possibilitando inserir, remover, ratificar ou alterar os critérios de uso dos

medicamentos nesta população (AGS, 2023).Os critérios destinam-se a guiar e apoiar a tomada de decisão compartilhada sobre a farmacoterapia em idosos, com o intuito de reduzir a exposição aos MPIs, melhorando a segurança das prescrições, reduzindo eventos adversos, além de servir como ferramenta para avaliação da qualidade do atendimento, do custo e dos padrões de utilização de medicamentos de grupo de pacientes. Cabe ressaltar, que uma vez que os medicamentos incluídos nos critérios consideram o contexto dos Estados Unidos, os profissionais de outros países devem considerar adaptações, com base nos diferentes padrões locais de aprovação e regulação de uso de medicamentos.

Quadro 1 – Medicamentos inapropriados para idosos utilizados no Brasil, segundo os Critérios de Beers 2023.

Sistema, Classe terapêutica, Medicamentos	Justificativa	Recomendação*	Qualidade evidência
Alfa-agonistas de ação central para tratamento de HAS (clonidina)	Risco de bradicardia, hipotensão ortostática. Não recomendado como tratamento de rotina.	Evitar como primeira linha de tratamento para HAS.	Baixa
Antitrombóticos (ácido acetilsalicílico na prevenção primária de risco CV)	Risco de sangramento grave. Obs.: AAS geralmente é indicado para prevenção secundária em idosos com doença cardiovascular estabelecida.	Evitar e considerar desprescrição	Alta
Antiarrítmicos (amiodarona)	Efetivo na manutenção do ritmo sinusal, mas possui maior toxicidade que outros antiarrítmicos. Alterações do intervalo QT; arritmias graves (torsade de pointes)	Evitar como primeira linha de tratamento de FA. Exceção: paciente com insuficiência cardíaca ou hipertrofia ventricular esquerda.	Alta
Antidepressivos com ação anticolinérgica (amitriptilina, imipramina, paroxetina, nortriptilina)	Sedação, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos (confusão, delírios, boca seca, constipação, risco de queda).	Evitar	Alta
Anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina, difenidramina, dimenidrinato)	Efeitos anticolinérgicos (confusão, delírios boca seca, constipação, risco de queda); sedação prolongada. Exceção: difenidramina para reações alérgicas graves.	Evitar	Moderada
Antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona)	Risco de AVC, declínio cognitivo, maior taxa de mortalidade.	Evitar Exceções: esquizofrenia, transtorno bipolar, psicose da doença de Parkinson, tratamento adjuvante do transtorno depressivo maior, uso a curto prazo como antiemético.	Moderada
Barbitúricos (fenobarbital, primidona)	Alta taxa de dependência, tolerância aos benefícios do sono, risco de overdose mesmo em baixas doses.	Evitar	Alta
Benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam)	Sedação, risco de quedas e fraturas. Risco de abuso, dependência, delírio, depressão respiratória.	Evitar	Moderada

Quadro 1 – Medicamentos inapropriados para idosos utilizados no Brasil, segundo os Critérios de Beers 2023. (continuação)

Sistema, Classe terapêutica, Medicamentos	Justificativa	Recomendação*	Qualidade evidência
Drogas Z (zolpidem, zopiclona)	Delírio, quedas, fraturas, emergências e hospitalizações, acidentes automobilísticos, melhora mínima na latência e duração do sono.	Evitar	Moderada
Nifedipina de liberação imediata	Hipotensão, risco de precipitar isquemia miocárdica.	Evitar	Alta
Digoxina (doses > 0,125 mg)	Risco de toxicidade digitálica	Evitar como primeira linha de tratamento para FA ou insuficiência cardíaca.	FA, insuficiência cardíaca: baixa. Dose diária > 0,125 mg: moderado
IBP (dexlansoprazol, omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol)	Risco de infecção por *Clostridioides difficile,* pneumonia, perda óssea, fraturas, malignidades gastrintestinais.	Evitar uso por mais de 8 semanas. Exceções: uso crônico de AINES, corticosteroides, esofagite erosiva, esofagite de Barrett	Risco de infecção por *C. difficile*, perda óssea e fraturas: Alta. Pneumonia e malignidades gastrintestinais: Moderada
Metoclopramida	Efeitos extrapiramidais (incluindo discinesia tardia)	Evitar Exceção: gastroparesia (não exceder 12 semanas).	Moderada
Antiespasmódicos (atropina, escopolamina)	Altamente anticolinérgicos e eficácia incerta	Evitar	Moderada
Óleo Mineral	Risco de aspiração e efeitos adversos.	Evitar	Moderada
Sulfonilureias (glicazida, glimepirida, glibenclamida)	Risco de evento CV, AVC isquêmico e hipoglicemia. Maior risco de hipoglicemia com análogos de longa duração (glimepirida, glibenclamida).	Evitar como monoterapia. Se necessário, preferir as de ação curta (glipizida).	Hipoglicemia: Alta Evento CV: moderada Morte e AVC isquêmico: baixa
Insulina (regimes com somente ação curta ou rápida, sem uso concomitante de insulina basal ou de ação longa)	Risco de hipoglicemia. Evitar regimes com apenas insulina de ação curta ou rápida sem uso concomitante de insulina basal ou de ação prolongada.	Evitar	Moderada
Varfarina para o tratamento de FA ou TEV.	Maior risco de sangramento em comparação com os ACODs.	Evitar como terapia inicial a menos que alternativas (ACODs) sejam contraindicado. Idosos em uso em longo prazo, pode ser razoável continuar (se INR controlado e sem efeitos adversos)	Alta
Rivaroxabana para tratamento prolongado de FA ou TEV.	Parece ter um risco maior de sangramentos grave e sangramento no TGI do que outros ACODs, como apixabana.	Evitar uso em longo prazo	Moderado

Quadro 1 – Medicamentos inapropriados para idosos utilizados no Brasil, segundo os Critérios de Beers 2023. (continuação)

Sistema, Classe terapêutica, Medicamentos	Justificativa	Recomendação*	Qualidade evidência
AINEs (aspirina >325mg/dia, diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, meloxicam, piroxicam, naproxeno)	Risco de sangramento gastrointestinal ou úlcera péptica em pacientes >75 anos ou em uso de corticosteróides, anticoagulantes ou agentes antiplaquetários. Podem aumentar a pressão arterial e induzir injúria renal.	Evitar o uso crônico. Usar agente gastroprotetor (IBP) que reduz, mas não elimina o risco. Evitar uso associado a corticoides, anticoagulantes e antiplaquetários.	Moderado
Relaxantes musculares (carisoprodol, ciclobenzaprina, orfenadina)	Efeitos anticolinérgicos, sedação, risco de fraturas.	Evitar	Moderada

Legenda: Força recomendação: fortes. Siglas: (AINEs) Anti-inflamatórios Não Esteroidais; (ACODs) Anticoagulantes Orais Diretos; (AVC) Acidente Vascular Cerebral; (CV) Cardiovascular; (FA) Fibrilação Atrial; (IBP) Inibidor da Bomba de Prótons; (INR) Razão Normalizada Internacional. (HAS) Hipertensão Arterial Sistêmica; (TEV) Tromboembolismo Venoso; (TGI) Trato Gastrointestinal.

Fonte: Adaptado de American Geriatrics Society – Critérios de Beers, 2023.

6. CRITÉRIOS STOPP/START

A partir da publicação da primeira (2008) e segunda (2015) versões dos critérios Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/ Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (STOPP/START), sua aplicação na prática clínica tem aumentado constantemente. Os critérios foram projetados para auxiliar na identificação e apoiar a desprescrição de medicamentos inadequados, e na introdução de medicamentos necessários para a condição clínica do paciente (quando não prescritos de maneira inadequada) como parte da revisão de medicamentos de idosos com multimorbidades e em polifarmácia. Para a revisão dos critérios em 2023 (terceira versão), foi realizado um processo de validação utilizando a metodologia Delphi, sendo recrutado um painel composto por 11 médicos especialistas em farmacoterapia geriátrica atuantes no meio acadêmico e na prática clínica, de 8 países europeus (O'MAHONY et al., 2023).

Os critérios STOPP abrangem medicamentos que podem causar danos ou efeitos adversos em adultos mais velhos, devendo ser evitados. São baseados nos sistemas fisiológicos, como na maioria dos formulários de medicamentos, com categorias adicionais relacionadas a pacientes que apresentam risco de quedas, em uso de analgésicos opioides e de medicamentos com propriedades anticolinérgicas (LUNGHI et al., 2024; O'MAHONY et al., 2023).

Os critérios START foram delineados para detectar possíveis omissões de prescrição, que também representam parâmetro criticamente relevante da prescrição inadequada, uma vez que subtratamentos ou ausência de medicamentos necessários e apropriados, apesar de indicações claras e comprovadas, também podem causar danos ao paciente. Estas omissões também estão organizadas de acordo com sistemas fisiológicos, a fim de facilitar sua aplicação (O'MAHONY et al., 2023).

As interações medicamento-medicamento e medicamento-doença mais comuns e importantes encontradas na prática clínica atual são refletidas por estes critérios. Os critérios STOPP evitam o uso de MPIs tendendo a reduzir o risco de RAMs potencialmente graves e os critérios START evitam potenciais omissões de prescrição reduzindo a morbidade evitável. Portanto, são inúmeros os benefícios clinicamente relevantes quando se trata de uma população geriátrica heterogênea, com multimorbidades e em uso de polifarmácia. Todavia, a adoção destes critérios não deve substituir as decisões clínicas individuais de cada caso, mas colaboram orientando as práticas de prescrição e desprescrição, além fundamentar o desenvolvimento de novos estudos clínicos e guiar intervenções destinadas à adequação de prescrição em pacientes idosos (O'MAHONY et al., 2023).

7. CONSENSO BRASILEIRO DE MPIs

Devido às diferenças na disponibilidade e no padrão de utilização de medicamentos nas práticas clínicas, muitos países têm realizado a adaptação das listas. Em 2016, foi realizada a validação do conteúdo dos Critérios de Beers 2012 e STOPP 2006 para a obtenção da lista de critérios de classificação de MPI para idosos no Brasil, sendo publicado o primeiro Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (OLIVEIRA et al., 2016).

Para a validação dos critérios, utilizou-se a metodologia de consenso Delphi modificada, mediante a aplicação de rodadas de questionários, que permite a análise sistemática das opiniões de especialistas para estabelecer a validade de conteúdo de instrumentos, com o objetivo de obter um consenso sobre determinado instrumento ou critério. Foram selecionados, especialistas com experiência clínica e acadêmica nas áreas de geriatria e gerontologia de diferentes regiões do país, sendo 9 médicos geriatras e 1 farmacêutico clínico (OLIVEIRA et al., 2016).

O conteúdo das listas que serviram de base foi revisado e a disponibilidade dos medicamentos comercializados no Brasil foi verificada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os medicamentos foram agrupados por órgãos e sistemas fisiológicos, e divididos em 2 grupos: fármacos que devem ser evitados em todos os idosos e fármacos que devem ser evitados em idosos com determinadas condições clínicas. A cada critério, foi inserida a justificativa que fundamenta a inclusão do medicamento como potencialmente inapropriado para idosos (OLIVEIRA et al., 2016).

Ao final das etapas do consenso, foram descritos 118 critérios para medicamentos que devem evitados, dos quais 43 são independentes de condição clínica (Quadro 2), e 75 foram classificados como dependentes de condição clínica (Quadro 4).

Quadro 2 – Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos, independente da condição clínica.

Critério	Racional	Exceção
Sistema Nervoso Central e Medicamentos Psicotrópicos		
Antiparkinsonianos com ação anticolinérgica (biperideno e triexifenidil) para tratar os efeitos extrapiramidais de neurolépticos.	Risco de toxicidade anticolinérgica.	-
Anti-histamínicos de 1ª geração (Bronfeniramina, Carbinoxamina, Ciproeptadina, Clemastina, Clorfeniramina, Dexclorfeniramina, Difenidramina, Dimenidrinato, Doxilamina, Hidroxizina, Meclizina, Prometazina, Triprolidina)	Risco de sedação e efeitos anticolinérgicos (confusão, boca seca, constipação, entre outros). Desenvolvimento de tolerância, quando utilizados como hipnótico.	Difenidramina pode ser apropriado em reações alérgicas graves.
Antipsicóticos de 1ª geração (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Penfluridol, Periciazina, Pimozida, Pipotiazina, Sulpirida, Tioridazina, Trifluoperazina, Zuclopentixol) e de 2ª geração (Amissulprida, Aripiprazol, Clozapina, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona) para problemas comportamentais da demência.	Aumento do risco de AVC e mortalidade.	Uso restrito aos casos em que estratégias não farmacológicas tenham falhado ou quando o paciente representa ameaça a si ou a outros.
Barbitúricos (Fenobarbital, Tiopental)	Alta taxa de dependência física, tolerância na indução do sono e risco de overdose em doses baixas.	-
Benzodiazepínicos (Alprazolam, Bromazepam, Clobazam, Clonazepam, Clordiazepóxido, Cloxazolam, Diazepam, Estazolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Nitrazepam)	Risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos. Evitar para tratar insônia, agitação ou delirium.	Podem ser apropriados para tratar crises convulsivas, distúrbios do sono REM, síndrome a etanol, TAG grave, anestesia perioperatória e cuidados paliativos.
Uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos.	Risco de confusão, hipotensão, efeitos extrapiramidais e quedas.	-
Hipnóticos não benzodiazepínicos (Zolpidem): evitar uso crônico (> 90 dias)	Risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos. Pequena melhora na latência e duração do sono.	-
ADT terciários (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina,Clomipramina, Maprotilina) sozinhos ou em combinação.	Altamente anticolinérgicos, sedativos e causam hipotensão ortostática.	Podem ser apropriados para tratamento da dor e/ou depressão grave. Pode ser apropriado o uso da Nortriptilina para tratamento da depressão associada à doença de Parkinson em idosos jovens.
Sistema Cardiovascular		
Bloqueadores Alfa-1 para tratamento da HAS (Doxazosina, Prazosina, Terazosina)	Uso associado ao alto risco de hipotensão ortostática. Não recomendados para tratamento de rotina da hipertensão. Há alternativas com melhor relação risco-benefício.	-
Alfa agonistas de ação central para tratamento de rotina da HAS [Clonidina, Metildopa, Reserpina (> 0,1 mg/dia)]	Alto risco de efeitos adversos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Podem causar bradicardia e hipotensão ortostática.	-
Antiarrítmicos classes Ia, Ic, III (Amiodarona, Propafenona, Quinidina, Sotalol)	Dados sugerem que o controle da frequência cardíaca proporciona melhor perfil risco-benefício do que o controle do ritmo em idosos. A amiodarona está associada a doenças da tireoide, distúrbios pulmonares e prolongamento do intervalo QT.	-
Aspirina em dose >150 mg/dia	Risco de hemorragia digestiva, sem evidência de aumento da eficácia.	-
Digoxina > 0,125 mg/dia	Risco de intoxicação digitálica. Na insuficiência cardíaca, as doses mais altas elevam o risco de toxicidade e não oferecem maiores benefícios	-
Diuréticos de alça (Bumetanida, Furosemida, Piretanida) como monoterapia de primeira linha para HAS.	Há alternativas mais seguras e eficazes.	-
Espironolactona > 25 mg/dia (pacientes com insuficiência cardíaca ou CrCl < 30 mL/min)	Risco de hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente com uso concomitante de AINEs, IECA OU BRA.	-

Quadro 2 – Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos, independente da condição clínica. (continuação)

Critério	Racional	Exceção
Sistema Endócrino		
Glibenclamida	Risco de hipoglicemia prolongada grave.	-
Clorpropamida	Meia-vida prolongada em idosos. Pode causar hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.	-
Sistema Gastrointestinal		
Antiespasmódicos gastrointestinais (Hiosciamina, Escopolamina)	Altamente anticolinérgicos. Efetividade incerta.	Evitar, exceto em cuidado paliativo de curto prazo para reduzir secreções orais.
Loperamida ou Codeína para tratamento de diarreia de causa desconhecida ou gastroenterite infecciosa grave.	Risco de diagnóstico tardio. Pode agravar a constipação com diarreia espúria e precipitar megacólon tóxico na doença inflamatória do intestino e retardar a recuperação da gastroenterite. Nos casos de gastroenterite infecciosa grave, risco de exacerbação ou prolongamento da infecção.	-
Metoclopramida	Pode causar efeitos extrapiramidais incluindo discinesia tardia. Risco maior em idosos frágeis.	Evitar, exceto em casos de gastroparesia.
Óleo mineral (via oral)	Potencial para aspiração e efeitos adversos. Alternativas mais seguras disponíveis.	-
IBPs (Omeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol e Tenatoprazol) para úlcera péptica por > 8 semanas.	Risco de osteoporose/fratura, demência e insuficiência renal.	Descontinuar antes de 8 semanas de uso ou reduzir a dose para manutenção e profilaxia de úlcera péptica, esofagite ou Refluxo Gastroesofágico.
Sistema Musculoesquelético		
Relaxantes musculares (Carisoprodol, Ciclobenzaprina, Orfenadrina)	A maioria dos relaxantes musculares é mal tolerada por idosos devido aos efeitos anticolinérgicos, como sedação e consequente risco de fratura. A efetividade em doses toleradas por idosos é questionável.	-
Uso prolongado de AINEs não seletivos da COX2 (Aspirina > 325 mg/dia, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, meloxicam, naproxeno, piroxicam).	Risco de hemorragia gastrointestinal e úlcera péptica em grupos de alto risco (idade >75 anos, que utilizam corticosteroides orais, anticoagulantes ou antiplaquetários). O uso de IBP reduz, mas não elimina o risco.	Evitar uso crônico, exceto quando não houver alternativas e for possível associação com agente gastroprotetor.
Sistema Musculoesquelético		
Corticosteroides sistêmicos (betametasona, budesonida, deflazacorte, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona) em uso prolongado (> 3 meses) como monoterapia para artrite reumatoide ou osteoartrite.	Risco de efeitos adversos graves.	-
Colchicina para tratamento de longo prazo da gota, se não existir contraindicação ao alopurinol.	Alopurinol é 1ª escolha como profilático na gota.	-
Uso prolongado de opioides (alfentanila, fentanila, hidromorfona, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, petidina, remifentanila, sufentanila) como terapia de 1ª linha para dor leve/moderada.	Não segue a escala analgésica da OMS.	-
Diversos		
Nitrofurantoína	Potencial tóxico para os pulmões, é ineficaz em pacientes com ClCr < 60 mL/min por não atingir concentração adequada na urina. Existem opções mais seguras.	-
Corticosteroides sistêmicos (Betametasona, Deflazacorte, Dexametasona, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona) em vez de corticosteroides inalatórios, para terapia de manutenção da DPOC moderada a grave.	Exposição desnecessária aos efeitos adversos de longo prazo dos corticosteroides sistêmicos.	-

Siglas: (ADT) Antidepressivos tricíclicos; (AINEs) Anti-inflamatórios Não Esteroidais; (DPOC) Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; (HAS) Hipertensão Arterial Sistêmica; (IBP) Inibidor da Bomba de Prótons; (IECA) Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; (BRA) bloqueadores do receptor da angiotensina; (TAG) Transtorno de ansiedade generalizada;

Fonte: Adaptado de Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (OLIVEIRA et al., 2016).

Quadro 3 – Medicamentos inapropriados para idosos em determinadas condições clínicas.

Condição clínica	Critério	Racional	Exceção
Distúrbios Hemorrágicos	Antitrombóticos/Anticoagulantes (Aspirina, Clopidogrel, Dipiridamol, Varfarina)	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbios hemorrágicos.	-
Alterações da condução cardíaca	ADT (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina).	Efeitos pró-arrítmicos	-
Constipação crônica	Antimuscarínicos usados em incontinência urinária (Oxibutinina, Darifenacina, Tolterodina, Solifenacina).	Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica.	-
	Anti-histamínicos de 1ª geração (Bronfeniramina Dexbronfeniramina, Carbinoxamina, Ciproeptadina, Clemastina, Dexclorfeniramina, Difenidramina, Dimenidrinato, Doxilamina Hidroxizina, Prometazina, Triprolidina)		Evitar, a menos que não haja alternativas.
	Anticolinérgicos e antiespasmódicos (Atropina, Diciclomina, Homatropina, Escopolamina, Hioscina)		Evitar, a menos que não haja alternativas
	Antipsicóticos (Clorpromazina, Clozapina, Flufenazina, Olanzapina, Pimozida, Prometazina, Tioridazina, Trifluoperazina).		-
Constipação crônica	Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)		-
	Antiparkinsonianos (Biperideno, Triexifenidil).		-
	Relaxantes Musculoesqueléticos (Carisoprodol, Ciclobenzaprina, Orfenadrina, Tizanidina).		-
	Opioides (Morfina, Oxicodona, Codeína, Petidina, Fentanil, Sufentanil, Nalbufina, Tramadol) em uso regular (> 2 semanas), sem o uso de laxantes.	Risco de constipação grave.	-
	BCC não diidropiridinas (Diltiazem, Verapamil).	Podem agravar a constipação.	-
DRC (Estágios IV e V)	AINEs (Indometacina, Diclofenaco, Etodolaco, Cetorolaco, Aceclofenaco, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Ibuprofeno, Naproxeno, Cetoprofeno, Ácido Mefenâmico, Celecoxibe, Parecoxibe, Etoricoxibe, Benzidamina, Nimesulida, Glicosamina, Condroitina)	Aumenta o risco de lesão renal e deterioração da função renal.	-
DPOC	Betabloqueadores, não cardiosseletivos (Carvedilol, Labetalol, Nadolol, Pindolol e Propranolol).	Risco aumentado de broncoespasmo.	-
DM (> 1 episódio hipoglicemia ao mês)	Betabloqueadores	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.	-
Delirium	Anticolinérgicos	Podem induzir ou agravar o delirium	-
	Benzodiazepínicos (Alprazolam, Estazolam, Lorazepam, Clordiazepóxido, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam)		-
	Clorpromazina		-
	Corticosteroides (Dexametasona, Prednisolona, Metilprednisolona, Betametasona, Hidrocortisona)		-
	Antagonistas dos receptores H2 (Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina)		-
	Petidina		-
	Sedativos hipnóticos (Zolpidem)		-
	ADT (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)		-

Quadro 3 – Medicamentos inapropriados para idosos em determinadas condições clínicas. (continuação)

Condição clínica	Critério	Racional	Exceção
Demência e comprometimento cognitivo	Antipsicóticos, tanto uso crônico e conforme a necessidade: (Clorpromazina, Clozapina, Flufenazina, Olanzapina, Pimozida, Tioridazina, Trifluoperazina).	Devem ser evitados para tratar os problemas comportamentais da demência, devido ao risco aumentado de AVC e de mortalidade.	Uso em caso de falha de outros recursos não farmacológicos e o paciente represente uma ameaça.
	Benzodiazepínicos (Alprazolam, Estazolam, Lorazepam, Clordiazepóxido, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam)	Evitar devido a efeitos adversos no SNC.	-
	Antimuscarínico para bexiga hiperativa (Oxibutinina)	Risco de aumento da confusão e agitação	-
	Antiespasmódicos gastrointestinais (Atropina, Diciclomina, Homatropina, Escopolamina, Hioscina).	Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.	-
	Antagonistas dos receptores H2 (Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina)		-
	Relaxantes musculares (Carisoprodol, Ciclobenzaprina, Orfenadrina, Tizanidina).		-
	Opioides (Morfina, Oxicodona, Codeína, Petidina, Fentanil, Sufentanil, Nalbufina, Tramadol), uso prolongado.	Risco de exacerbação do déficit cognitivo.	Indicado em cuidados paliativos ou manejo da dor crônica moderada a grave.
Demência e comprometimento cognitivo	ADT (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)	Evitar devido aos efeitos adversos ao SNC. Risco de agravamento da disfunção cognitiva.	-
	Zolpidem	Deve ser evitado, devido aos efeitos adversos ao SNC.	-
	Anti-histamínicos (Bronfeniramina, Carbinoxamina, Ciproeptadina, Clemastina, Difenidramina, Dimenidrinato, Hidroxizina)		-
	Antiparkinsonianos (Triexifenidil, Biperideno)		-
Glaucoma	Antimuscarínicos para bexiga hiperativa (Oxibutinina)	Pode exacerbar o glaucoma.	-
	Ipratrópio (nebulização)	Pode exacerbar o glaucoma.	-
	ADT (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)	Pode exacerbar o glaucoma.	-
Gota	Diuréticos tiazídicos (Hidroclorotiazida, Clortalidona)	Podem exacerbar a gota.	-
Insuficiência cardíaca	BCC não diidropiridinas (Diltiazem, Verapamil)	Potencial para promover a retenção de fluidos e agravamento da insuficiência cardíaca.	Evitar somente em disfunção sistólica.
	Cilostazol		-
	AINEs (Indometacina, Diclofenaco, Etodolaco, Cetorolaco, Aceclofenaco, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Ibuprofeno, Naproxeno, Cetoprofeno, Ácido Mefenâmico, Celecoxibe, Parecoxibe, Etoricoxibe, Benzidamina, Nimesulida, Glicosamina, Condroitina)		-

Quadro 3 – Medicamentos inapropriados para idosos em determinadas condições clínicas. (continuação)

Condição clínica	Critério	Racional	Exceção
História de quedas/ fraturas	Anticonvulsivantes (Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Clonazepam, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Ácido Valpróico, Vigabatrina, Lamotrigina, Topiramato, Gabapentina, Pregabalina)	Ataxia, comprometimento psicomotor, síncope e quedas adicionais.	Evitar, exceto em convulsões.
	Anti-histamínicos de 1ª geração (Bronfeniramina, Dexbronfeniramina, Carbinoxamina, Ciproeptadina, Clemastina, Dexclorfeniramina, Difenidramina, Hidroxizina, Prometazina, Triprolidina)	Sedativo. Déficit sensorial e hipotensão postural.	-
	Antipsicóticos (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Pimozida, Tioridazina, Aripiprazol, Clozapina, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona)	Ataxia, comprometimento psicomotor, síncope e quedas adicionais. Podem ainda causar dispraxia da marcha e parkinsonismo.	-
	Benzodiazepínicos	Ataxia, comprometimento psicomotor, síncope e quedas. Podem causar déficit sensorial e comprometer o equilíbrio.	-
	Hipnóticos não benzodiazepínicos (Zolpidem)	Ataxia, comprometimento psicomotor, síncope e quedas.	-
	Opioides (Morfina, Oxicodona, Codeína, Petidina, Fentanil, Sufentanil, Nalbufina, Tramadol), uso prolongado	Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem.	-
História de quedas/ fraturas	ISRS (Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Escitalopram, Venlafaxina)	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais.	-
	ADT (Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina, Clomipramina)		-
Úlcera péptica	AINEs não seletivos da COX-2 (indometacina, diclofenaco, etodolaco, cetorolaco, aceclofenaco, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, meloxicam, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido mefenâmico, benzidamina, nimesulida).	Pode agravar úlceras existentes ou causar novas úlceras.	Uso concomitante de agente para proteção gástrica.
	AINEs seletivos da COX-2 (Celecoxibe, Parecoxibe, Etoricoxibe)		
HAS	AINEs em pacientes com HAS moderada (160/100 mmHg – 179/109 mmHg) a grave (≥180/110 mmHg): Indometacina, diclofenaco, etodolaco, cetorolaco, aceclofenaco, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, meloxicam, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido mefenâmico, celecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe, benzidamina, nimesulida.	Risco de exacerbação da HAS	-
Insônia	Descongestionantes (Pseudoefedrina, Fenilefrina)	Efeitos estimulantes do SNC.	-
	Estimulantes (Metilfenidato)		-
	Teobrominas (Teofilina, Cafeína)		-

Quadro 3 – Medicamentos inapropriados para idosos em determinadas condições clínicas. (continuação)

Condição clínica	Critério	Racional	Exceção
Sintomas que afetam o trato urinário inferior e hiperplasia prostática	Anticolinérgicos orais e inalatórios, em homens.	Podem diminuir o fluxo urinário e causar retenção urinária.	-
Doença de Parkinson	Antipsicóticos de 1ª geração (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Pimozida, Tioridazina) e de 2ª geração (Aripiprazol, Clozapina, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona)	Agravam sintomas extrapiramidais.	-
	Metoclopramida	Risco de exacerbação do parkinsonismo.	-
	Prometazina		-
Hipotensão postural	Vasodilatadores (Hidralazina, Minoxidil)	Risco de síncope, quedas.	-
Convulsões	Bupropiona	Diminui o limiar convulsivo.	Aceitável em pacientes com crises controladas e que não tenham alternativas.
	Tramadol		
História de síncope	Anticolinesterásicos (Donepezila, Rivastigmina, Galantamina)	Aumentam o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia.	-
	Alfa-bloqueadores (Doxazosina, Prazosina, Terazosina)		-
	Clorpromazina		-
	Olanzapina		-
	Tioridazina		-
	ADT (Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina)		-

Siglas: (ADT) Antidepressivos tricíclicos; (AINEs) Anti-inflamatórios Não Esteroidais; (BCC) Bloqueadores dos canais de cálcio (DRC) Doença Renal Crônica; (DM) Diabetes Mellitus; (DPOC) Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; (HAS) Hipertensão Arterial Sistêmica; (SNC) Sistema Nervoso Central; (ISRS) Inibidores seletivos da recaptação de Serotonina.

Fonte: Adaptado de Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (OLIVEIRA et al., 2016).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de MPIs em idosos constitui um importante desafio para os sistemas de saúde, profissionais e cuidadores, especialmente diante do aumento da expectativa de vida e da consequente maior prevalência de doenças crônicas nessa população. O envelhecimento está frequentemente associado ao uso contínuo de múltiplos medicamentos, o que favorece a polifarmácia e, por consequência, aumenta o risco de reações adversas, interações medicamentosas e eventos clínicos desfavoráveis. Nesse cenário, a identificação, prevenção e desprescrição de MPIs emergem como estratégias essenciais para garantir uma farmacoterapia mais segura, eficaz e centrada nas necessidades do paciente geriátrico.

As ferramentas desenvolvidas para orientar a prescrição segura, como os Critérios de Beers, STOPP/START e o Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos, têm desempenhado papel fundamental na prática clínica e na pesquisa em geriatria. Essas ferramentas baseiam-se em evidências científicas e no julgamento de especialistas, buscando orientar a conduta terapêutica em relação aos riscos e benefícios dos medicamentos comumente utilizados. Embora apresentem diferenças em sua estrutura e foco, todas compartilham o objetivo de melhorar a

qualidade da prescrição, reduzir os danos evitáveis relacionados ao uso de fármacos e otimizar os desfechos em saúde da população idosa. No entanto, é importante salientar que tais critérios devem ser utilizados como guias de apoio e não como substitutos da avaliação clínica individualizada.

A decisão sobre manter, ajustar ou descontinuar uma terapia deve sempre considerar o contexto clínico, as preferências do paciente, suas comorbidades, capacidade funcional e qualidade de vida. A desprescrição segura e planejada de medicamentos inapropriados, quando bem conduzida, pode trazer benefícios significativos à saúde do idoso, como a redução do risco de quedas, hospitalizações e declínio cognitivo. Outro aspecto crítico para a redução do uso de MPIs é a qualificação dos profissionais de saúde. A formação em geriatria e o trabalho interdisciplinar entre médicos, farmacêuticos, enfermeiros e demais membros da equipe assistencial favorecem uma abordagem mais integrada e segura do cuidado farmacoterapêutico. Além disso, a adaptação dos critérios internacionais à realidade brasileira, como no caso do Consenso Brasileiro de MPIs, reforça a importância de considerar o contexto local, a disponibilidade de medicamentos e as particularidades epidemiológicas do país. A implementação e atualização periódica dessas listas fortalecem a tomada de decisão clínica e contribuem para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde voltadas à segurança medicamentosa na terceira idade.

Portanto, promover o uso adequado de medicamentos em idosos exige um esforço contínuo de conscientização, capacitação e avaliação crítica da prática clínica. O enfrentamento do uso de medicamentos potencialmente inapropriados não é apenas uma questão técnica, mas um compromisso ético com a qualidade do cuidado e o respeito à vulnerabilidade do envelhecimento.

REFERÊNCIAS

[1] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, p. 1-30, 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.18372. Acesso em: 12 mar. 2026.

[2] ARAÚJO, B. C. et al. How to prevent or reduce prescribing errors: an evidence brief for policy. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, n. 439, p. 1-7, 2019. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00439. Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.528, de 19 de outubro de 2006**. Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006.html. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] BRASIL. Ministério da Saúde. Panorama da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. *Boletim Epidemiológico*, Brasília, DF, v. 52, p. 13-20, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/21/boletim_epidemiologico_svs_23.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] BRUYÈRE RESEARCH INSTITUTE. **What is deprescribing?** Deprescribing.org, c2021. Disponível em: https://deprescribing.org/what-is-deprescribing/. Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] BRUYÈRE RESEARCH INSTITUTE. **Deprescribing guidelines and algorithms**. Deprescribing.org, c2021. Disponível em: https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/. Acesso em: 12 mar. 2026.

[7] DOS SANTOS CORRÊA, M. G. et al. Triagem para desprescrição de medicamentos em idosos na Atenção Primária à Saúde. *Conjecturas*, v. 22, p. 970-988, 2022. DOI: https://doi.org/10.53660/CONJ-XXX (quando disponível). Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] DRENTH-VAN MAANEN, A. C. et al. Prescribing medicines to older people: how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 86, n. 10, p. 1921-1930, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.14424. Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] FARRELL, B. et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, v. 63, p. 354-364, 2017.

[10] FREITAS, E. V. et al. *Tratado de geriatria e gerontologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

[11] HILMER, S. N. et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, p. 781-787, 2007. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781. Acesso em: 12 mar. 2026.

[12] HUGHES, P. J.; FREEMAN, M. K.; SLATON, R. M. Common issues in the medication use processes in nursing homes: a review of medication use quality improvement strategies. *Journal of Nursing Education and Practice*, v. 6, n. 7, 2016. DOI: https://doi.org/10.5430/jnep.v6n7p111. Acesso em: 12 mar. 2026.

[13] LÓPEZ, N. P. et al. Revisiting the inter-rater reliability of drug treatment assessments according to the STOPP/START criteria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.15483. Acesso em: 12 mar. 2026.

[14] LUNGHI, C. et al. Adopting STOPP/START criteria version 3 in clinical practice: a Q&A guide for healthcare professionals. *Drug Safety*, p. 1-14, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s40264-024-01390-x. Acesso em: 12 mar. 2026.

[15] MALTA, D. C. et al. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de carga global de doenças. *São Paulo Medical Journal*, v. 135, p. 213-221, 2017. DOI: https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0330050117. Acesso em: 12 mar. 2026.

[16] MALTA, D. C. et al. Trends in mortality due to non-communicable diseases in the Brazilian adult population: national and subnational estimates and projections for 2030. *Population Health Metrics*, v. 18, p. 1-14, 2020. DOI: https://doi.org/10.1186/s12963-020-00216-1. Acesso em: 12 mar. 2026.

[17] MANSO, M. E. G.; BIFFI, E. C. A.; GERARDI, T. J. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 18, n. 1, 2015. DOI: https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14056. Acesso em: 12 mar. 2026.

[18] MASNOON, N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, v. 17, p. 230, 2017. Disponível em: https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2. Acesso em: 12 mar. 2026.

[19] OLIVEIRA, H. S. B.; CORRADI, M. L. G. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Medicina*, v. 97, p. 165-176, 2018. DOI: https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p165-176. Acesso em: 12 mar. 2026.

[20] OLIVEIRA, M. G. et al. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, v. 10, p. 168-181, 2016. DOI: https://doi.org/10.5327/Z2447-211520161600054. Acesso em: 12 mar. 2026.

[21] O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine*, v. 14, p. 625-632, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-6. Acesso em: 12 mar. 2026.

[22] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Análise situacional: a resposta do sistema de saúde às necessidades das pessoas idosas: avaliando a responsividade*. Washington, DC: OPAS, 2023. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57113/OPASFPLHL220045_por.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

[23] PAYNE, R. A. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine*, v. 16, n. 5, p. 465-469, 2016. DOI: https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465. Acesso em: 12 mar. 2026.

[24] PRAXEDES, M. F. S. et al. Prescribing potentially inappropriate medications for the elderly according to Beers Criteria: systematic review. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 3209-3219, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/1413-81232021268.05892020. Acesso em: 12 mar. 2026.

[25] REEVE, J. et al. Deprescribing medicines in older people living with multimorbidity and polypharmacy: the TAILOR evidence synthesis. *Health Technology Assessment*, v. 26, n. 32, p. 1-148, 2022. DOI: https://doi.org/10.3310/HTA26320. Acesso em: 12 mar. 2026.

[26] SALAS, R. L. et al. Development of a stepwise tool to aide primary health care professionals in the process of deprescribing in older persons. *Pharmacy Practice (Granada)*, v. 18, n. 4, 2020. DOI: https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.4.2008. Acesso em: 12 mar. 2026.

[27] SCOTTISH GOVERNMENT POLYPHARMACY MODEL OF CARE GROUP. *Polypharmacy guidance: realistic prescribing*. 3. ed. Edinburgh: Scottish Government, 2018. Disponível em: https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

[28] SHARMA, R. et al. Potentially inappropriate medication prescribing in older adults: American Geriatric Society updated Beers Criteria journey. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics*, v. 17, 2021.

[29] SOUSA, R. M. et al. Diagnósticos de enfermagem identificados em idosos hospitalizados: associação com as síndromes geriátricas. *Escola Anna Nery*, v. 14, p. 732-741, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/S1414-81452010000400012. Acesso em: 12 mar. 2026.

[30] VEGA, E.; MORSCH, P. A. Década do envelhecimento saudável (2021-2030) na região das Américas. *Estudos sobre Envelhecimento*, v. 32, p. 24-34, 2021. Disponível em: https://portal.sescsp.org.br/files/artigo/7900e835/c298/418e/968a/b75612b7f2d1.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 8

Interações medicamentosas

Carine Viana
Cristiano Viana
Pedro Henrique Ieggli

Resumo: As interações medicamentosas constituem um fenômeno clínico relevante que ocorre quando o efeito de um fármaco é modificado pela presença de outro medicamento, alimento ou substância química. Podem ser classificadas como farmacocinéticas, quando interferem em processos de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção, ou farmacodinâmicas, quando afetam diretamente os alvos biológicos ou mecanismos de ação. Além disso, interações químicas e terapêuticas também podem comprometer a eficácia e segurança do tratamento. O aumento da expectativa de vida e a prevalência de doenças crônicas favorecem a polifarmácia, ampliando o risco de interações clinicamente relevantes e reações adversas a medicamentos (RAMs). Entre os principais fatores que influenciam essas interações estão: idade avançada, com alterações fisiológicas que modificam a resposta aos fármacos; presença de múltiplas comorbidades, que demandam terapias complexas; e variabilidade genética, em especial nos polimorfismos do citocromo P450, que impactam a metabolização de diversos medicamentos. As consequências clínicas das interações incluem perda de eficácia terapêutica, aumento da toxicidade e risco de eventos graves, como sangramentos, arritmias ou falência terapêutica. Diante desse cenário, o farmacêutico exerce papel estratégico no monitoramento da farmacoterapia, realizando revisão periódica de prescrições, propondo ajustes de dose, alternativas terapêuticas ou estratégias de acompanhamento individualizado. O uso de bases de dados eletrônicas, como Micromedex®, Drugs.com®, Medscape® Interaction Checker, Lexicomp® e UpToDate®, constitui importante ferramenta de apoio, embora a avaliação crítica do profissional seja indispensável para validar a relevância clínica das informações. Outro aspecto essencial é a notificação de interações medicamentosas ao sistema de farmacovigilância da Anvisa, por meio da plataforma VigiMed. Essa prática contribui para a detecção precoce de riscos, permite intervenções regulatórias e fortalece a cultura de segurança no uso de medicamentos. Casos históricos, como a retirada da terfenadina e da cisaprida, ilustram o impacto das notificações na proteção da saúde pública. Assim, o manejo das interações medicamentosas requer abordagem multidimensional, baseada em evidências, vigilância ativa e integração entre profissionais de saúde, a fim de garantir terapias seguras e eficazes. Neste cenário, este capítulo aborda interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas consideradas clinicamente relevantes, as quais foram avaliadas por meio de ferramentas de suporte à decisão clínica. Todos os pares de medicamentos apresentados como exemplos foram pesquisados em três bases de dados eletrônicas — Drugs.com®, Medscape® Interaction Checker e UpToDate® —, sendo posteriormente analisados quanto à gravidade, mecanismo envolvido, consistência das evidências e possíveis estratégias de manejo clínico, visando subsidiar a tomada de decisão e promover o uso seguro e racional de medicamentos.

Palavras-chave: Cuidado Farmacêutico, Interações Medicamentosas, Suporte à decisão clínica.

1. INTRODUÇÃO

As INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ocorrem quando o efeito de um medicamento é alterado pela presença de outro medicamento, substância ou alimento. Essas interações podem ser farmacocinéticas, envolvendo alterações na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de um fármaco, ou farmacodinâmicas, onde o efeito farmacológico de um medicamento é modificado pela interação com outro (HARSH et al., 2025).

O estudo das interações medicamentosas é fundamental para a prática clínica segura e eficaz. Com o aumento da expectativa de vida e a prevalência de doenças crônicas, muitos pacientes fazem uso de múltiplos medicamentos simultaneamente, elevando o risco de interações adversas. Essas interações podem resultar em redução da eficácia terapêutica, aumento da toxicidade ou surgimento de efeitos adversos inesperados, comprometendo a saúde do paciente (DEVI; PRIYA, 2024). Portanto, o conhecimento e a prevenção de interações medicamentosas são essenciais para garantir a segurança do paciente, minimizar eventos adversos e otimizar os resultados clínicos.

Assim, este capítulo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre as interações medicamentosas, abordando os principais tipos e mecanismos dessas interações, os fatores que influenciam sua ocorrência, bem como as consequências clínicas resultantes. Além disso, serão discutidos métodos para identificação e avaliação dessas interações, estratégias de manejo clínico, e o papel crucial do farmacêutico na prevenção e gestão das interações medicamentosas. Ao final, espera-se oferecer subsídios para a prática clínica, orientando a tomada de decisões terapêuticas seguras e eficazes.

As interações podem ser classificadas em dois grupos principais: farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas envolvem alterações na concentração plasmática de um medicamento devido a mudanças na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção causadas por outro medicamento. Já as interações farmacodinâmicas envolvem a interação direta nos alvos biológicos (DEVI; PRIYA, 2024).

2. INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

As interações farmacocinéticas afetam a concentração sanguínea de um fármaco e, consequentemente, sua eficácia ou toxicidade. Essas interações podem se manifestar de várias formas:

Interações farmacocinéticas em nível de absorção

A absorção é a primeira etapa do trajeto farmacocinético e pode ser significativamente influenciada pela presença de outro fármaco, comprometendo a eficácia terapêutica ou aumentando o risco de toxicidade. Os mecanismos destas interações podem incluir alterações no pH gástrico, modificação da mucosa do trato gastrointestinal, variações no trânsito intestinal e a formação de complexos insolúveis. O entendimento desses mecanismos é essencial para a escolha racional de medicamentos, o ajuste de doses e o estabelecimento de estratégias para minimizar riscos (DEVI; PRIYA, 2024).

Interações Medicamentosas por alteração na acidez gástrica

Um dos principais mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas em nível de absorção é a alteração do pH gástrico, especialmente relevante no contexto do uso de medicamentos que modificam a acidez estomacal, como os inibidores da bomba de prótons e antagonistas H2. A variação no pH pode interferir diretamente na solubilidade e biodisponibilidade de diversos fármacos, resultando na diminuição ou aumento de sua absorção intestinal. Por exemplo, fármacos cuja absorção é favorecida por um ambiente ácido podem ter sua eficácia comprometida quando administrados com medicamentos que elevam o pH gástrico (DEVI; PRIYA, 2024).

O Quadro 1 apresenta medicamentos que interagem por esse mecanismo, categorizando o risco segundo três bases de dados (Drugs.com®, Medscape® e UpToDate®) de identificação de potenciais interações relevantes para a prática clínica.

Quadro 1- Exemplos de interações medicamentosas farmacocinéticas em nível de absorção por alteração do pH gástrico.

FÁRMACO 1	FÁRMACO 2	1	2	3
↑ pH gástrico: ↑ absorção				
Cimetidina	Alprazolam	M	M	MNR
Omeprazol	Digoxina	M	G	L
↑ pH gástrico: ↓ absorção				
Cimetidina	Carbamazepina	M	G	MNR
Cimetidina	Rilpivirina	G	G	G
Omeprazol	Rilpivirina	G	G	G
Omeprazol	Atazanavir	G	G	G
Omeprazol	Cetoconazol	M	G	M
Omeprazol	Itraconazol	M	G	G

*MNR: Mecanismo descrito não relatado na base de dados. Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

Interações Medicamentosas por adsorção e formação de complexos insolúveis

A adsorção ou a formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal são mecanismos de interações farmacocinéticas que podem impedir a absorção adequada de fármacos coadministrados. Substâncias como o carvão ativado e resinas de troca iônica (ex. colestiramina) podem se ligar a medicamentos administrados concomitantemente, reduzindo sua biodisponibilidade e comprometendo a resposta terapêutica (PALLERIA et al., 2013). O Quadro 2 apresenta exemplos dessas interações, destacando as combinações de fármacos com potencial para formar complexos ou sofrer adsorção, juntamente com a classificação do risco nas diferentes bases de dados usadas neste estudo, contribuindo para a tomada de decisão clínica mais segura.

Quadro 2 - Exemplos de interações medicamentosas farmacocinéticas em nível de absorção por adsorção e formação de complexos insolúveis.

FÁRMACO 1	FÁRMACO 2	1	2	3
ADSORÇÃO				
Carvão vegetal	Ácido valproico	M	MNR	L
	Amlodipina	MNR	MNR	M
	Atazanavir	MNR	MNR	M
	Carbamazepina	M	MNR	MNR
	Clomipramina	M	MNR	MNR
	Cloroquina	MNR	MNR	M
	Clorpromazina	M	MNR	MNR
	Digoxina	M	M	M
	Fenitoína	M	MNR	MNR
	Fenobarbital	M	MNR	M
	Fluoxetina	MNR	MNR	M
	Furosemide	M	MNR	MNR
	Glipizida	M	MNR	MNR
	Imipramina	M	MNR	MNR
	Metotrexato	M	M	MNR
	Prometazina	M	MNR	MNR
	Propranolol	MNR	MNR	M
	Rifampicina	MNR	MNR	M
	Warfarina	M	MNR	MNR
Colestiramina	Ácido valproico	G	M	M
	Amiodarona	MNR	M	M
	Atorvastatina	M	M	MNR
	Clortalidona	M	M	M
	Digoxina	G	G	M
	Fenobarbital	L	MNR	M
	Hidroclorotiazida	M	M	M
	Levotiroxina	G	G	M
	Lovastatina	M	M	M
	Pravastatina	M	M	M
	Simvastatina	M	M	MNR
FORMAÇÃO DE COMPLEXOS INSOLÚVEIS				
Sucralfato	Ciprofloxacino	G	G	G
Sucralfato	Levofloxacino	G	G	G

MNR: Mecanismo descrito não relatado na base de dados. Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

A partir do Quadro 2, pode ser observado elevada frequência da classificação "Mecanismo descrito não relatado na base de dados (MNR)", especialmente nas interações envolvendo adsorção pelo carvão vegetal, como nos pares carvão vegetal–amlodipina, carvão vegetal–fluoxetina, carvão vegetal–rifampicina e carvão vegetal–propranolol, nas quais pelo menos uma das bases consultadas não descreve explicitamente o mecanismo farmacocinético envolvido. Situação semelhante é identificada em algumas associações com colestiramina, como colestiramina–fenobarbital e colestiramina–atorvastatina, evidenciando inconsistências entre as bases quanto à elucidação mecanística dessas interações. Esse achado sugere que, embora o efeito clínico de redução da biodisponibilidade seja reconhecido em diferentes fontes, a descrição detalhada do mecanismo de adsorção ou formação de complexos insolúveis nem sempre é uniformemente documentada (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024). Tal

lacuna pode dificultar a interpretação clínica e reforça a importância da avaliação crítica e integrada de múltiplas bases de dados, bem como do conhecimento farmacológico do profissional de saúde, para uma tomada de decisão mais segura na prática clínica.

Interações Medicamentosas por influência sobre a glicoproteína P

A glicoproteína P (Gp-P) é uma transportadora de efluxo presente na mucosa intestinal que atua limitando a absorção de diversos medicamentos, funcionando como uma barreira farmacocinética. Interações medicamentosas podem ocorrer quando determinados fármacos inibem ou induzem a atividade da Gp-P, alterando assim a concentração plasmática de outros medicamentos que são seus substratos. A indução da Gp-P pode reduzir a absorção de um fármaco, comprometendo sua eficácia, enquanto a inibição pode levar ao aumento da absorção e potencial toxicidade (ELMELIEGY et al., 2020; TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

O Quadro 3 detalha exemplos clínicos relevantes desses mecanismos, apresentando pares de medicamentos com influência sobre a Gp-P e o nível de risco associado, conforme diferentes fontes de referência. Compreender essas interações é essencial, especialmente no manejo de terapias com fármacos de janela terapêutica estreita.

Quadro 3 - Exemplos de interações medicamentosas farmacocinéticas em nível de absorção por influência da glicoproteína P intestinal.

Fármaco 1	Fármaco 2	1	2	3
↓ absorção por indução da Gp-P				
Rifampicina	Apixabana	G	G	G
	Ciclosporina	M	M	G
	Dabigatrana	G	G	G
	Digoxina	G	M	M
	Edoxabana	G	G	G
	Fexofenadina	L	M	M
	Imatinibe	M	M	G
	Lovastatina	G	M	M
	Repaglinida	G	G	M
	Ritonavir	M	M	G
	Rivaroxabana	G	G	G
	Tacrolimo	G	M	M
↑ absorção por inibição da Gp-P				
Verapamil	Apixabana	M	M	G
	Dabigatrana	G	G	G
	Digoxina	M	G	M
	Edoxabana	G	G	G
	Fexofenadina	MNR	L	L
	Imatinibe	M	M	M
	Lovastatina	G	M	M
	Ritonavir	M	M	G
	Rivaroxabana	G	M	G
	Tacrolimo	M	G	M

*MNR: Mecanismo descrito não relatado na base de dados. Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

Interações medicamentosas por aumento da motilidade gastrointestinal

A motilidade do trato gastrointestinal também desempenha papel importante na absorção de fármacos. Acelerações no trânsito intestinal, frequentemente induzidas por medicamentos procinéticos como a metoclopramida, podem reduzir o tempo de permanência de um fármaco no local de absorção, diminuindo sua biodisponibilidade. Isso é particularmente crítico para medicamentos de liberação lenta ou com absorção predominantemente no intestino proximal.

O Quadro 4 apresenta exemplos de interações clínicas resultantes do aumento da motilidade gastrointestinal, destacando combinações medicamentosas com potencial para comprometer a eficácia terapêutica.

Quadro 4 - Exemplos de interações medicamentosas farmacocinéticas em nível de absorção por aumento da motilidade gastrointestinal.

Fármaco 1	Fármaco 2	Efeito	1	2	3
Bromopride	Fosfomicina	↓ absorção	MNC	MNC	M
	Paracetamol	↑velocidade de absorção	MNC	MNC	L
Domperidona	Fosfomicina	↓ absorção	MNC	MNC	M
	Paracetamol	↑velocidade de absorção	MNC	MNC	L
Metoclopramida	Ciclosporina	↑ absorção	M	M	M
	Ciprofloxacino	↑velocidade de absorção	L	MNR	MNR
	Digoxina	↓ absorção	L	MNR	M
	Fosfomicina	↓ absorção	L	L	M
	Paracetamol	↑velocidade de absorção	MNR	L	L
	Tacrolimo	↑ absorção	M	MNR	M

Legenda: Medicamento não cadastrado na plataforma (MNC); Mecanismo descrito não relatado na base de dados (MNR). Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada.

A absorção de fármacos no trato gastrointestinal depende de uma série de fatores, como a solubilidade, lipofilicidade, estabilidade no pH gástrico, além do tempo de permanência no trato digestivo. Os medicamentos com ação procinética, ao aumentarem a motilidade gástrica e intestinal, afetam essas condições e, consequentemente, a absorção de fármacos coadministrados (DEVI; PRIYA, 2024). Embora compartilhem o mesmo mecanismo básico de ação — antagonismo dopaminérgico que acelera o esvaziamento gástrico — as suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas específicas influenciam de maneira distinta a interação com outros medicamentos. Bromoprida e domperidona atuam principalmente no trato gastrointestinal e não atravessam significativamente a barreira hematoencefálica, sendo mais seletivos e menos propensos a efeitos centrais. Já a metoclopramida possui maior penetração no sistema nervoso central, além de apresentar ação antagonista serotoninérgica (5-HT3) e agonista (5-HT4), o que confere um perfil procinético mais amplo e potente. Tais diferenças modulam o grau e a natureza das interações com fármacos que apresentam dependência do tempo de trânsito gastrointestinal para absorção eficaz (BREUIL et al., 2022).

Alguns fármacos dependem de um tempo adequado de permanência no trato gastrointestinal para serem absorvidos de forma eficaz. É o caso da fosfomicina, uma pró-droga hidrossolúvel e instável em meio ácido, cuja absorção ocorre predominantemente no intestino delgado. O aumento da motilidade gástrica promovido por procinéticos como bromoprida, domperidona ou metoclopramida pode reduzir o tempo de exposição ao pH

ideal para sua conversão e absorção, levando à eliminação precoce do fármaco antes que seja completamente absorvido. Situação semelhante ocorre com a digoxina, um glicosídeo cardíaco com absorção parcial e variável no intestino delgado. O uso concomitante de metoclopramida pode reduzir a sua absorção, o que é preocupante devido à estreita janela terapêutica da digoxina. Esse tipo de interação pode ser crítico em tratamentos prolongados ou em pacientes vulneráveis, como idosos e cardiopatas.

A ciclosporina e o tacrolimo são imunossupressores lipofílicos que apresentam absorção oral limitada e variável, sendo sensíveis às condições de motilidade intestinal. A metoclopramida, ao acelerar o trânsito intestinal, pode reduzir o tempo de exposição a mecanismos de degradação luminal e aumentar a fração absorvida desses imunossupressores. Embora isso possa inicialmente parecer benéfico, o risco clínico é elevado, pois esses medicamentos possuem índice terapêutico estreito. Portanto, a coadministração com procinéticos requer vigilância rigorosa, preferencialmente com monitoramento terapêutico dos níveis plasmáticos (BANIĆ; ERCEG, 2025).

Em outros casos, os procinéticos podem favorecer a resposta terapêutica ao acelerar a absorção de fármacos cujo efeito é desejado rapidamente, sem comprometer a biodisponibilidade total. O paracetamol, por exemplo, é um analgésico e antipirético com boa solubilidade em água e absorção rápida no intestino delgado. A administração concomitante com metoclopramida, bromoprida ou domperidona promove esvaziamento gástrico mais rápido, antecipando o pico de concentração plasmática (redução do Tmax), o que pode ser clinicamente útil em situações de dor aguda ou febre. A metoclopramida, em especial, demonstra efeito mais intenso devido à sua ação combinada sobre receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. De forma semelhante, o antibiótico ciprofloxacino, absorvido principalmente no intestino delgado, pode atingir concentrações plasmáticas mais rapidamente com o uso concomitante de metoclopramida, o que pode beneficiar o início do efeito antimicrobiano. Esse efeito também é explorado clinicamente em crises de enxaqueca, nas quais procinéticos são utilizados para acelerar a ação de analgésicos e aliviar sintomas como náuseas e vômitos (BANIĆ; ERCEG, 2025).

A análise das interações medicamentosas farmacocinéticas associadas ao aumento da motilidade gastrointestinal revela que o efeito dessas interações depende não apenas do agente procinético utilizado, mas também das características físico-químicas e farmacocinéticas dos fármacos coadministrados. Enquanto alguns medicamentos se beneficiam de uma absorção mais rápida (como o paracetamol), outros podem ter sua eficácia comprometida pela redução da biodisponibilidade (como a fosfomicina e a digoxina). As bases de dados analisadas mostraram classificações variáveis para essas interações e a decisão clínica deve considerar o perfil de risco individual do paciente e o tempo de uso dos medicamentos.

Interações medicamentosas por atraso no trânsito gastrointestinal

Fármacos anticolinérgicos (como atropina e escopolamina) e opioides (como morfina e codeína) são amplamente utilizados na clínica por suas propriedades terapêuticas, como alívio da dor, controle de náuseas e redução de espasmos intestinais. Entretanto, um efeito comum desses medicamentos é a lentificação do trânsito gastrointestinal, que pode alterar de forma significativa a absorção, metabolismo e eficácia de outros fármacos administrados por via oral.

Os anticolinérgicos inibem a atividade parassimpática e os opioides aumentam o tônus do esfíncter intestinal e reduzindo as contrações peristálticas, ações que resultam

em maior tempo de permanência de outros medicamentos no estômago e intestino (BANIĆ; ERCEG, 2025). *Essa alteração pode causar:*

- Retardo na chegada ao intestino delgado, onde ocorre a maior parte da absorção, atrasando o início da ação de fármacos com absorção rápida;
- Degradação aumentada de substâncias sensíveis ao pH ácido do estômago;
- Alterações no metabolismo intestinal, incluindo a microbiota, que podem modificar a biodisponibilidade e eficácia de certos fármacos;
- Aumento ou redução da absorção devido à mudança no tempo de contato com a mucosa intestinal;
- Comprometimento da ativação de pró-fármacos dependentes do metabolismo intestinal.

O Quadro 5 apresenta exemplos clínicos dessas interações, detalhando como o atraso no trânsito gastrointestinal interfere na farmacocinética e os riscos associados para diferentes combinações medicamentosas.

Quadro 5 - Interações medicamentosas por atraso no trânsito gastrointestinal.

Fármaco 1	Fármaco 2	Mecanismo/efeito da interação	1	2	3
Atropina	Paracetamol	Atraso na absorção intestinal retarda o início de ação analgésica.	L	MNR	MNR
	Digoxina	Aumento da absorção.	L	M	MNR
	Cetoconazol	Administrar atropina pelo menos 2 hs após o cetoconazol, para não diminuir seu efeito.	M	MNR	MNR
	Haloperidol	Pode sofrer degradação pelo ácido estomacal antes de ser absorvido no intestino.	M	MNR	MNR
	Levodopa	Pode reduzir eficácia antiparkinsoniana.	M	L	MNR
Escopolamina	Levodopa	Retardo na absorção.	M	L	MNR
	Cetoconazol	Administrar escopolamina pelo menos 2 hs após o cetoconazol, para não diminuir seu efeito.	M	MNR	MNR

*MNR: Mecanismo descrito não relatado na base de dados. Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada.

As interações medicamentosas descritas envolvendo atropina e escopolamina são fundamentadas em mecanismos farmacocinéticos relacionados à alteração da motilidade gastrointestinal e ao retardo do esvaziamento gástrico. Esses mecanismos podem afetar a taxa de absorção de certos medicamentos, retardando o início da ação ou interferindo na biodisponibilidade (BANIĆ; ERCEG, 2025).

No entanto, para outros fármacos que também podem sofrer impacto pelo atraso do trânsito gastrointestinal - incluindo medicamentos administrados com opioides como morfina e codeína - não foram encontrados registros ou evidências clínicas consistentes nas bases de dados consultadas Drugs.com®, Drugs.com®, Medscape® e UpToDate®.

Essas interações são farmacologicamente plausíveis, porém são teóricas ou pouco evidenciadas na prática. Desta forma, a relevância clínica deve ser avaliada com cautela, considerando o contexto do paciente, dose, via de administração e outras variáveis individuais. Alterações farmacológicas causadas pelo retardo do trânsito intestinal não devem ser negligenciadas particularmente em pacientes polimedicados, idosos ou com doenças gastrointestinais pré-existentes. Algumas poderão apresentar impacto clínico menor ou transitório, mas outras como a degradação de fármacos instáveis, a alteração da biodisponibilidade de drogas com janela terapêutica estreita ou a interferência da microbiota podem ter consequências terapêuticas significativas.

Interações farmacocinéticas em nível de distribuição

A competição por sítios de ligação em proteínas plasmáticas pode levar a interações medicamentosas importantes. Para os fármacos que tem maior afinidade por proteínas plasmáticas este tipo de interação tem uma maior significância, uma vez que o deslocamento de pequenas quantidades de fármaco pode acarretar um efeito farmacológico considerável. Um exemplo clássico é a varfarina, altamente ligada a proteínas plasmáticas, pode ser deslocada por outro fármaco, aumentando sua concentração livre e risco de sangramento. Medicamentos que interagem com a varfarina dessa forma incluem eritromicina e amiodarona (PALLERIA et al., 2013).

O Quadro 6 apresenta exemplos de interações medicamentosas em nível de distribuição, onde para cada combinação de fármacos é mostrado sua capacidade de ligação às proteínas plasmáticas em porcentagem e o potencial efeito final da interação.

Quadro 6 – Exemplos de fármacos que apresentam interações medicamentosas em nível de distribuição.

Fármaco Deslocador	%*	Fármaco Deslocado	%*	Mecanismo	Efeito	1	2	3
Varfarina	99	Glibenclamida	99	Deslocamento da albumina	Risco de hipoglicemia	M	G	M
Varfarina	99	Glipizida	99	Deslocamento da albumina	Risco de hipoglicemia	M	G	M
Clofibrato	95	Varfarina	99	Deslocamento da albumina	Maior risco de hemorragia	G	MNC	MNC
Aspirina	90–94	Glipizida	95	Deslocamento da albumina	Risco de hipoglicemia	M	L	M
Aspirina	90–94	Tolbutamida (sulfonilureia)	95	Deslocamento da albumina	Risco de hipoglicemia	M	MNC	M
Ácido valproico	90–95	Fenitoína	90	Deslocamento da albumina	Risco de toxicidade	M	L	M

Legenda: *Capacidade de ligação às proteínas plasmáticas para cada fármaco. Medicamento não cadastrado na plataforma (MNC). Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

O impacto clínico das interações medicamentosas em nível de distribuição não é uniforme e depende de uma série de fatores farmacológicos e fisiopatológicos. Um dos principais determinantes é o grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. De modo geral, interações por deslocamento tornam-se clinicamente relevantes quando o fármaco apresenta ligação superior a 90%, pois pequenas reduções na fração ligada podem resultar em aumentos proporcionais significativos da fração livre, que é farmacologicamente ativa. Para os fármacos que

apresentam maior afinidade por proteínas plasmáticas, esse tipo de interação possui maior significância clínica, uma vez que o deslocamento de pequenas quantidades pode acarretar um efeito farmacológico considerável. Um exemplo clássico é a varfarina, altamente ligada às proteínas plasmáticas, que pode ser deslocada por outros fármacos, resultando em aumento da concentração livre e maior risco de sangramento. Medicamentos como eritromicina e amiodarona são exemplos de fármacos capazes de potencializar esse efeito.

Os fármacos que não se ligam às proteínas plasmáticas, como o lítio, ou que apresentam uma capacidade muito baixa de ligação são menos propensos a este tipo de interações medicamentosas. A aminofilina, por exemplo, apresenta apenas cerca de 10% de ligação, minimizando a possibilidade de deslocamento. O acetaminofeno, com cerca de 25% de ligação, o topiramato, com aproximadamente 15 - 25% de ligação, e a digoxina, com cerca de 25 - 30%, também apresentam riscos reduzidos de interação por deslocamento.

Outro fator crucial é o índice terapêutico do fármaco deslocado. Medicamentos com índice terapêutico estreito, como a varfarina, a fenitoína e algumas sulfonilureias, são particularmente suscetíveis a consequências clínicas importantes após o deslocamento proteico. Nesses casos, mesmo aumentos discretos da concentração livre podem levar a eventos adversos graves, como hemorragias, toxicidade neurológica ou hipoglicemia, respectivamente.

A velocidade de eliminação do fármaco deslocado também influencia a magnitude da interação. Fármacos com eliminação lenta ou meia-vida prolongada tendem a apresentar maior risco clínico, pois o aumento da fração livre persiste por tempo suficiente para produzir efeitos farmacológicos ou tóxicos relevantes. Em contrapartida, fármacos rapidamente eliminados podem ter o aumento transitório da fração livre compensado mais rapidamente pelos mecanismos de depuração.

Além disso, condições clínicas do paciente devem ser consideradas. Em situações de hipoalbuminemia, como em doenças hepáticas crônicas, síndrome nefrótica, estados inflamatórios graves ou caquexia, a disponibilidade de sítios de ligação proteica já se encontra reduzida. Nessas circunstâncias, o deslocamento de fármacos ligados à albumina pode ser potencializado, aumentando ainda mais a fração livre e o risco de toxicidade, mesmo na ausência de alterações de dose.

Historicamente, muitas interações por deslocamento proteico ganharam destaque em décadas passadas, quando eram amplamente utilizados fármacos hoje menos prescritos, como a fenilbutazona e a tolbutamida. Embora a relevância clínica dessas interações tenha diminuído com a substituição por medicamentos mais seguros, o princípio farmacocinético permanece válido. A competição por sítios de ligação às proteínas plasmáticas continua sendo um mecanismo importante de interação medicamentosa, especialmente para fármacos altamente ligados e com margem terapêutica estreita.

Interações farmacocinéticas em nível de metabolismo

Interações farmacocinéticas em nível de metabolismo ocorrem quando um fármaco modifica a velocidade com que outro é biotransformado no organismo, principalmente no fígado. O sistema do citocromo P450 (CYP) é o principal responsável por essas reações, envolvendo diversas isoenzimas (como CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, entre outras) que metabolizam grande parte dos medicamentos

utilizados na prática clínica. Qualquer alteração na atividade dessas enzimas pode levar a aumento ou redução dos níveis plasmáticos de um fármaco, com consequências diretas sobre a eficácia terapêutica e o perfil de segurança (PALLERIA et al., 2013).

De forma geral, essas interações se classificam em indução e inibição enzimática. Na indução, um fármaco estimula a síntese ou aumenta a atividade de determinada enzima. Como resultado, o medicamento substrato é metabolizado mais rapidamente, levando à redução de sua concentração plasmática. Isso pode se traduzir em perda de efeito clínico, necessidade de aumento de dose ou até falha terapêutica em situações críticas (por exemplo, no uso de anticoagulantes, anticonvulsivantes ou imunossupressores). A indução costuma exigir alguns dias para se estabelecer e, mesmo após a suspensão do indutor, o efeito pode persistir enquanto houver enzimas adicionais ativas (LEE et al., 2024).

Na inibição enzimática, por outro lado, um fármaco diminui a capacidade metabólica da enzima, muitas vezes por competição com o substrato ou por bloqueio direto do sítio de ligação. Isso resulta em elevação dos níveis plasmáticos do medicamento afetado, aumentando o risco de eventos adversos, toxicidade de órgão-alvo e complicações potencialmente graves, como arritmias, sangramentos, sedação excessiva ou rabdomiólise, dependendo do fármaco envolvido. Diferente da indução, a inibição geralmente se instala rapidamente, pois depende apenas da presença do inibidor no organismo (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

Outro aspecto relevante é que as interações em nível de metabolismo podem tanto diminuir o efeito de pró-fármacos, que precisam ser convertidos em metabólitos ativos, quanto potencializar o efeito de fármacos que têm metabólitos tóxicos. Quando a enzima responsável pela ativação é inibida, o pró-fármaco pode não funcionar adequadamente, levando à falha terapêutica. Já quando a enzima responsável pela inativação é inibida, há acúmulo do fármaco ativo, com aumento da toxicidade (PALLERIA et al., 2013).

As interações farmacocinéticas em nível de metabolismo representam um componente crucial da segurança medicamentosa. Compreender os mecanismos de indução e inibição, reconhecer o papel das diferentes isoenzimas e avaliar o contexto clínico do paciente permite interpretar, de forma crítica e integrada, os diversos exemplos de interações listados em tabelas e quadros, orientando decisões terapêuticas mais seguras e individualizadas (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

O Quadro 7 sintetiza, de forma organizada, as principais isoenzimas do sistema do citocromo P450 (CYP) envolvidas no metabolismo de fármacos, apresentando exemplos de substratos, inibidores e indutores de cada uma delas. Essa visão global é essencial para compreender como diferentes medicamentos podem competir pelas mesmas vias metabólicas, reduzir ou aumentar a atividade enzimática e, consequentemente, alterar concentrações plasmáticas de outros fármacos. Ao relacionar, em uma mesma tabela, quais drogas são metabolizadas (substratos) e quais são capazes de inibir ou induzir essas enzimas, o quadro facilita a identificação de potenciais interações medicamentosas clinicamente relevantes, contribuindo para o planejamento terapêutico mais seguro, para o ajuste de doses e para a escolha de alternativas farmacológicas quando necessário.

Quadro 7 – Principais isoenzimas do citocromo P450 e seus substratos, inibidores e indutores.

Enzima	Substratos	Inibidores	Indutores
CYP1A2	Cafeína, teofilina, tizanidina	Ciprofloxacina, fluvoxamina	Barbitúricos, carbamazepina, omeprazol, lansoprazol
CYP2B6	Bupropiona, efavirenz	Clopidogrel, gemfibrozil, ciclofosfamida	Fenobarbital, rifampicina
CYP2C19	Diazepam, clopidrogel, lansoprazol, omeprazol	Fluconazol, fluoxetina, omeprazol, fluvoxamina	Fenobarbital, rifampicina, carbamazepina.
CYP2C8	Repaglinida, rosiglitazona, paclitaxel	Gemfibrozil, clopidogrel	Rifampicina
CYP2C9	Fenitoína, tolbutamide, warfarina	Amidarona, cimetidina, cloranfenicol, fluconazol	Fenobarbital, carbamazepina, rifampicina
CYP2D6	Codeína, fluoxetina, metoprolol, nebivolol, propranolol, venlafaxina, tamoxifeno	Amiodarona, fluoxetina, paroxetina, propafenona, ritonavir	Não é muito susceptível à indução
CYP2E1	Etanol	Dissulfiram	Isoniazida
CYP3A4	Alprazolam, carbamazepina, ciclosporina, clopidrogel	Claritromicina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, nelfinavir, fluconazol, verapamil	Fenobarbital, griseofulvina, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, claritromicina.

O Quadro 8 apresenta exemplos de interações farmacocinéticas em nível de metabolismo envolvendo principalmente o sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). Nele estão listados fármacos que atuam como indutores ou inibidores de diferentes isoenzimas, bem como os medicamentos substrato afetados, o tipo de alteração esperada nos níveis plasmáticos e o potencial risco clínico associado. Esse conjunto de informações ilustra, de forma prática, como a modulação enzimática pode resultar em redução da eficácia terapêutica, aumento da toxicidade ou mudança na resposta farmacológica, especialmente em fármacos de uso crônico e/ou com janela terapêutica estreita. Além disso, o quadro destaca o grau de gravidade das interações, com base em diferentes bases de dados especializadas, auxiliando o profissional de saúde na identificação de situações que exigem maior monitorização, ajuste de dose ou, em alguns casos, troca de medicamento.

Quadro 8 – Exemplos de fármacos que apresentam interações medicamentosas em nível de metabolismo.

Fármaco A	Enzima Envolvida	Ação	Risco da Interação	Fármaco B Substrato	1	2	3
Carbamazepina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Itraconazol	G	G	G
Carbamazepina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Prednisona	M	G	M
Carbamazepina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Quetiapina	G	G	M
Carbamazepina	CYP2C9 CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Varfarina	G	G	G
Fenitoína	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Doxiciclina	M	G	M
Fenitoína	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Itraconazol	M	G	G
Fenitoína	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Ciclosporina	M	G	G
Fenitoína	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Prednisona	M	G	M
Fenobarbital	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Prednisona	M	G	M
Fenobarbital	CYP2C9 CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Varfarina	G	G	G
Rifampicina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Ciclosporina	G	G	G
Rifampicina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Prednisona	M	G	G
Rifampicina	CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Sinvastatina	G	G	M
Rifampicina	CYP2C19	Indutor	↑ conversão no metabólito ativo → ↑ efeito	Clopidrogel	M	G	M
Rifampicina	CYP2C9 CYP3A4	Indutor	↓ níveis plasmáticos	Varfarina	G	G	G
Amiodarona	CYP2C9	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Varfarina	G	G	G
Ciprofloxacina	CYP1A2	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → hipotensão, sedação	Tizanidina	G	G	G
Claritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → Potencial sedação excessiva	Alprazolam	G	L	G
Claritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → nefrotoxicidade	Cicloporina	G	MNR	G
Claritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis cisapride → prolongamento do intervalo QTc	Cisapride	G	MNR	G
Claritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis quetiapina → prolongamento do intervalo QTc	Quetiapina	G	G	G
Claritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos →↑ risco rabdomiólise	Simvastatina	G	MNR	G
Cloranfenicol	CYP2C9	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Fenitoína	M	G	M
Eritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → Potencial sedação excessiva	Alprazolam	M	G	M
Eritromicina	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Carbamazepina	G	G	M
Fenitoína	CYP2C9	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Ácido valproico	M	G	M
Fluconazol	CYP2C9 CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → risco de sangramento	Varfarina	G	G	G
Fluoxetina	CYP2D6	Inibidor	↓ conversão para morfina → perda de efeito analgésico	Codeína	M	G	M
Fluoxetina	CYP2D6	Inibidor	↓ metabólito ativo → ↓ efeito analgésico	Tramadol	G	MNR	G
Fluoxetina	CYP2C19	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → Potencial sedação excessiva	Diazepam	M	G	M
Fluvoxamina	CYP1A2	Inibidor	↑ níveis plasmáticos teofilina	Teofilina	G	G	G
Itraconazol	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos → Potencial sedação excessiva	Alprazolam	G	G	M
Omeprazol	CYP2C19	Inibidor	↓ conversão no metabólito ativo → ↓ efeito	Clopidrogel	G	G	G
Paroxetina	CYP2D6	Inibidor	↓ eficácia → falha terapêutica	Codeína	M	G	M
Paroxetina	CYP2D6	Inibidor	↓ conversão em metabólito ativo → ↓ da eficácia	Tamoxifeno	G	G	G
Paroxetina	CYP2D6	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Nortriptilina	G	G	G
Verapamil	CYP3A4	Inibidor	↑ níveis plasmáticos	Ciclosporina	M	G	M

Legenda: Mecanismo descrito não relatado na base de dados (MNR). Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

As reações de fase II (conjugação) também podem ser alvo de relevantes interações medicamentosas, especialmente quando um fármaco inibe ou competem pela mesma enzima de conjugação (como as UGTs ou NAT2) ou ainda quando altera a disponibilidade de cofatores, como a glutationa. Nessas situações, há modificação da taxa de formação dos conjugados (glicuronídeos, acetilados, etc), resultando em alteração das concentrações plasmáticas do fármaco ou de seus metabólitos e, consequentemente, em maior risco de toxicidade ou falha terapêutica (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024). O Quadro 9 a seguir traz exemplos de pares de medicamentos cuja interação ocorre predominantemente ao nível do metabolismo de fase II, com destaque para a glicuronidação, acetilação e conjugação com glutationa, bem como suas principais repercussões clínicas.

Quadro 9 – Exemplos de fármacos que apresentam interações medicamentosas em nível de metabolismo de fase II.

Fármaco 1	Fármaco 2	Via de fase II	Mecanismo de interação	1	2	3
Ácido Valproico	Lamotrigina	Glicuronidação (UGT1A4, UGT2B7)	A inibição da UGT, reduz a conjugação e eliminação da lamotrigina	G	G	G
Probenecida	Zidovudina (AZT)	Glicuronidação (UGT2B7)	Probenecida inibe a glicuronidação da zidovudina	M	MNR	L
Atazanavir	Irinotecano	Glicuronidação (UGT1A1)	Reduz a conjugação do metabólito ativo (SN-38) → ↑ níveis de SN-38	G	G	G
Gemfibrozil	Irinotecano	Glicuronidação (UGT1A1)	Reduz a conjugação do metabólito ativo (SN-38) → ↑ níveis de SN-38	G	G	MNR
Itraconazol	Irinotecano	Glicuronidação (UGT1A1)	Reduz a conjugação do metabólito ativo (SN-38) → ↑ níveis de SN-38	G	G	G

Legenda: Mecanismo descrito não relatado na base de dados (MNR). Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

Interações farmacocinéticas em nível de excreção

A excreção representa a fase final do trajeto farmacocinético e desempenha papel fundamental na eliminação dos fármacos e seus metabólitos do organismo. Esse processo ocorre por meio de diversos órgãos e fluidos biológicos, como rins, fígado, pulmões, saliva, suor, leite materno e fezes. Dentre esses, os rins são os principais responsáveis pela eliminação de substâncias hidrossolúveis, sendo a via urinária a rota mais significativa em termos quantitativos (PALLERIA et al., 2013).

No caso da excreção renal, os três mecanismos principais são filtração glomerular passiva, secreção tubular ativa e reabsorção tubular. As interações consideradas mais relevantes clinicamente ocorrem geralmente na secreção tubular ativa, onde transportadores específicos atuam na eliminação de fármacos (YIN, WANG, 2016).

Na secreção tubular ativa os transportadores específicos que participam da eliminação de fármacos pertencem principalmente às famílias SLC (transportadores facilitadores/uptake) e ABC (bombas de efluxo). A eliminação ocorre em duas fases: (1) Captação do fármaco do sangue para a célula tubular (lado basolateral) pelos transportadores SLCs e (2) Efluxo do fármaco da célula para o túbulo (lado apical) pelos transportadores ABCs (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024; Lin et al., 2025).

Compreender os mecanismos de transporte envolvidos na secreção tubular ativa é fundamental para a análise das interações farmacocinéticas em nível de excreção renal. Esses processos são mediados por transportadores específicos localizados nas membranas basolateral e apical das células do túbulo renal, os quais regulam a captação e o efluxo de fármacos e metabólitos (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024; Lin et al., 2025). O Quadro 10 apresenta os principais transportadores envolvidos na secreção tubular ativa, organizados de acordo com o tipo de fármaco transportado e sua localização funcional, permitindo uma visualização sistematizada das vias responsáveis pela eliminação renal de ânions, cátions e fármacos lipofílicos.

Quadro 10 – Os principais transportadores da secreção tubular ativa são:

Resumo por tipo de fármaco	Entrada (basolateral)	Saída (apical)
Ânions orgânicos	OAT1, OAT3	MRP2, MRP4, BCRP
Cátions orgânicos	OCT2	MATE1, MATE2-K, P-gp
Fármacos lipofílicos variados	OCT/OATP	P-gp, BCRP

Legenda: OAT1 – Organic Anion Transporter 1; OAT3 – Organic Anion Transporter 3; OCT – Organic Cation Transporter (Transportador de Cátions Orgânicos); OCT2 – Organic Cation Transporter 2; OATP – Organic Anion Transporting Polypeptide (Polipeptídeo Transportador de Ânions Orgânicos); MRP – Multidrug Resistance-associated Protein (Proteína Associada à Resistência a Múltiplas Drogas); MRP2 – Multidrug Resistance-associated Protein 2; MRP4 – Multidrug Resistance-associated Protein 4; BCRP – Breast Cancer Resistance Protein (Proteína de Resistência ao Câncer de Mama); P-gp - Glicoproteína-P; MATE1 – Multidrug And Toxin Extrusion 1; MATE2-K – Multidrug and Toxin Extrusion 2.

As interações medicamentosas decorrentes da inibição, indução ou competição por esses transportadores podem resultar em alterações clinicamente relevantes na depuração renal e nas concentrações plasmáticas dos fármacos envolvidos. O Quadro 11 reúne exemplos representativos dessas interações em nível de excreção, destacando os mecanismos envolvidos, os medicamentos afetados e os riscos clínicos associados, com base em diferentes bases de dados reconhecidas. Essa sistematização contribui para a identificação de interações potencialmente graves, especialmente em terapias combinadas, e reforça a importância do monitoramento farmacoterapêutico na prática clínica.

Quadro 11 – Exemplos de fármacos que apresentam interações medicamentosas em nível de excreção.

Fármaco 1	Mecanismo Envolvido	Fármaco 2	Risco da Interação	1	2	3
Trimetoprim	Competição pela secreção tubular ativa via transportadores SLC (OATs)	Metotrexato	↑ níveis plasmáticos metotrexato; risco de toxicidade (hematológica, renal)	MNR	MNR	G
Tenofovir	Competição pelo transporte renal via OAT1/OAT3	Didanosina	↑ níveis plasmáticos de didanosina; risco de pancreatite e toxicidade mitocondrial	G	G	MNC
Fenitoína	Indução de P-gp	Ciclosporina	↓ níveis plasmáticos de ciclosporina; risco de falha terapêutica (rejeição em transplantes)	M	M	G
Dronedarona	Inibição da P-gp	Dabigatrana	↑ níveis plasmáticos dabigatrano	G	G	G
Quinidina	Inibição da P-gp	Dabigatrana	↑ níveis plasmáticos dabigatrano	M	G	G
Verapamil	Inibição da P-gp	Ciclosporina	↑ níveis plasmáticos ciclosporina	M	M	G
Verapamil	Inibição da P-gp	Digoxina	↑ níveis plasmáticos digoxina	M	G	M
Verapamil	Inibição da P-gp	Doxorrubicina	↑ níveis plasmáticos	M	M	G
Azitromicina	Inibição da P-gp	Digoxina	↑ níveis plasmáticos digoxina	M	G	M
Amiodarona	Inibição da P-gp	Digoxina	↑ níveis plasmáticos digoxina	G	G	M
Probenecida	Inibição da secreção tubular ativa (via OAT1/3)	Penicilina	Prolonga a meia-vida da penicilina; pode ser usado intencionalmente para esse fim.	L	G	L
Ritonavir	Inibição da secreção tubular via MRP4 e outros transportadores de efluxo	Tenofovir	Acúmulo de tenofovir nas células renais; risco de nefrotoxicidade	M	G	M
Ciclosporina	Inibição de OATP1B1/SLCO1B1 e BCRP	Rosuvastatina	↑ níveis plasmáticos rosuvastatina	G	G	G
Atazanavir	Inibição de transportadores hepáticos BCRP e MRP2	Rosuvastatina	↑ níveis plasmáticos rosuvastatina; risco de miopatia/rabdomiólise	G	G	M
Atazanavir	Inibição de transportadores hepáticos BCRP; P-gp.	Topotecano	↑ níveis plasmáticos rosuvastatina; risco de miopatia/rabdomiólise	MNR	MNR	M
Cimetidina	Inibição dos transportadores MATE1 e OCT2	Metformina	↑ níveis plasmáticos metformina; risco de acidose lática	G	G	G
Dolutegravir	Inibição dos transportadores MATE1 e OCT2	Metformina	↑ níveis plasmáticos metformina; risco de acidose lática	G	G	M

Legenda: Medicamento não cadastrado na plataforma (MNC); Mecanismo descrito não relatado na base de dados (MNR). P-gp: glicoproteína-P. Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (L) Leve, (M) Moderada e (G) Grave.

Fármacos que inibem ou competem com esses transportadores podem causar aumento nas concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados, além de favorecer o acúmulo intracelular nas células do túbulo renal, contribuindo para a ocorrência de nefrotoxicidade induzida por medicamentos (YIN, WANG, 2016; Lin et al., 2025).

Além dos mecanismos de secreção tubular ativa, a reabsorção tubular também pode influenciar de forma significativa a excreção de fármacos, especialmente aqueles que apresentam caráter ácido ou básico fraco. A reabsorção ocorre predominantemente por difusão passiva e é fortemente dependente do pH urinário, do grau de ionização do fármaco e de sua lipossolubilidade. Alterações do pH da urina, sejam fisiológicas ou induzidas por medicamentos (como bicarbonato de sódio ou acidificantes urinários), podem modificar a fração ionizada do fármaco, interferindo na sua eliminação e potencialmente levando a alterações clinicamente relevantes na concentração plasmática (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

Outro aspecto relevante refere-se à competição entre fármacos por transportadores renais, especialmente em terapias combinadas de uso crônico ou em pacientes polimedicados. Quando dois ou mais medicamentos utilizam o mesmo transportador de captação ou efluxo, pode ocorrer saturação ou inibição competitiva, reduzindo a depuração renal de um deles. Esse fenômeno é particularmente importante em fármacos com janela terapêutica estreita, como digoxina, metotrexato, dabigatrana e ciclosporina, nos quais pequenas variações nas concentrações plasmáticas podem resultar em toxicidade grave ou falha terapêutica (ELMELIEGY et al., 2020).

As condições fisiopatológicas do paciente, especialmente a função renal, exercem papel determinante na magnitude das interações em nível de excreção. Pacientes idosos, portadores de doença renal crônica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus ou submetidos a transplantes apresentam maior vulnerabilidade a essas interações, uma vez que a redução da taxa de filtração glomerular e alterações na expressão ou atividade dos transportadores renais potencializam o risco de acúmulo sistêmico e toxicidade. Nesses contextos, a avaliação da depuração da creatinina e o ajuste posológico tornam-se estratégias essenciais de prevenção (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

Adicionalmente, destaca-se que algumas interações na excreção renal são intencionalmente exploradas na prática clínica, como no uso da probenecida para inibir a secreção tubular ativa de penicilinas, prolongando sua meia-vida e aumentando sua eficácia terapêutica (Lin et al., 2025). No entanto, esse mesmo princípio pode resultar em efeitos adversos quando ocorre de forma não planejada, reforçando a importância do conhecimento detalhado dos transportadores envolvidos e das vias de eliminação dos fármacos prescritos.

3. INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando dois ou mais medicamentos ou substâncias afetam os mesmos receptores, vias fisiológicas ou sistemas de resposta, modificando a ação farmacológica de um ou mais agentes, sem alterar sua concentração plasmática. Diferentemente das interações farmacocinéticas, que envolvem mudanças na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção, as interações farmacodinâmicas estão relacionadas aos efeitos produzidos pelos fármacos no organismo. Essas interações podem resultar em potencialização, antagonismo ou somação de efeitos, impactando diretamente a eficácia terapêutica e a segurança do tratamento (DEVI; PRIYA, 2024; TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

Principais categorias das interações farmacodinâmicas
Sinergismo ou potencialização:
O efeito combinado de dois medicamentos é maior do que a soma dos efeitos individuais. Pode ser desejável, como na associação de diferentes classes de anti-hipertensivos (ex.: inibidores da eca e diuréticos tiazídicos), que atuam em mecanismos distintos, mas convergentes para a redução da pressão arterial. Contudo, o sinergismo também pode levar a toxicidade aumentada, como na combinação de opioides com benzodiazepínicos, que intensifica a depressão do sistema nervoso central e pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória ou coma.
Antagonismo:
Quando um medicamento inibe ou bloqueia o efeito de outro, podendo ser: • Competitivo (quando ambos os fármacos competem pelo mesmo receptor). • Não competitivo (quando o antagonista interfere em outra etapa da via farmacológica). Exemplo: administração de flumazenil, antagonista dos receptores GABA, para reverter os efeitos sedativos de benzodiazepínicos em casos de intoxicação.
Aditividade:
O efeito final resulta da soma dos efeitos individuais dos fármacos, sem aumento ou redução do efeito total. Comum em regimes terapêuticos que utilizam medicamentos com mecanismos similares para alcançar um objetivo terapêutico mais robusto. Exemplo: associação de dois analgésicos com mecanismos diferentes, como paracetamol e AINEs, pode fornecer alívio da dor mais eficaz com menor dose de cada agente isoladamente.

Fatores como idade, comorbidades, estado nutricional, alterações fisiológicas (gravidez, insuficiência hepática ou renal), polimorfismos genéticos e uso de álcool ou substâncias psicoativas podem modificar a resposta farmacodinâmica dos pacientes e, consequentemente, alterar a gravidade ou impacto clínico dessas interações (TANWAR; NAAGAR; MAITY, 2024).

O Quadro 12 apresenta exemplos de combinações de fármacos e classes farmacológicas que apresentam interações medicamentosas farmacodinâmicas clinicamente relevantes.

Quadro 12 – Exemplos de Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas.

Fármaco 1	Fármaco 2	Tipo	Efeito Clínico Esperado	1	2	3
Betabloqueadores (atenolol, bisoprolol, metoprolol, pindolol, propranolol)	Verapamil, diltiazem	Aditividade	Bradicardia, bloqueio atrioventricular, hipotensão.	G	G	M
Haloperidol	Quetiapina	Aditividade	Sedação e prolongamento do intervalo QT	G	G	G
Haloperidol	Amiodarona	Aditividade	Prolongamento do intervalo QT	G	G	G
Haloperidol	Sotalol	Aditividade	Prolongamento do intervalo QT	G	G	G
IECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril)	Amilorida, eplerenona, espironolactona	Aditividade	Hipercalemia	G	M	G
Metotrexato	Trimetropim	Aditividade	Efeito antifolato aditivo, monitorar toxicidade hematológica	G	G	G
Morfina, oxicodona	Alprazolam, clonazepam, diazepam	Aditividade	Efeitos aditivos depressores do SNC	G	G	G
Levodopa	Bromopride	Antagonismo	Redução do efeito antiparkinsoniano	MNC	MNC	M
Levodopa	Clorpromazina	Antagonismo	Reações extrapiramidais, Redução do efeito antiparkinsoniano	G	G	M
Levodopa	Haloperidol	Antagonismo	Redução do efeito antiparkinsoniano	G	G	M
Levodopa	Metoclopramida	Antagonismo	Reações extrapiramidais, Redução do efeito antiparkinsoniano	M	M	M
Propranolol	Glimepirida, glibenclamida, glicazida	Antagonismo	Mascaramento de sintomas de hipoglicemia	M	G	M
Fluoxetina	Tramadol	Sinergismo	Síndrome serotoninérgica	G	M	G
Naproxeno	Prednisolona	Sinergismo	Risco de úlceras e sangramentos no TGI	M	M	M
Naproxeno	Varfarina	Sinergismo	Risco aditivo de sangramento	G	G	M
Nitrato de isossorbida	Sildenafila	Sinergismo	Vasodilatação aditiva, hipotensão severa, risco de colapso cardiovascular.	G	G	G
Paroxetina	Nortriptilina	Sinergismo	Síndrome serotoninérgica. Prolongamento do intervalo QT, risco de arritmias.	G	G	G
Tramadol	Diazepam	Sinergismo	Depressão respiratória aumentada, sedação excessiva	G	M	G

Legenda: Medicamento não cadastrado na plataforma (MNC). Bases de dados: (1) Drugs.com®, (2) Medscape® Interaction Checker e (3) UpToDate®. Níveis de gravidade da Interação Medicamentosa: (M) Moderada e (G) Grave.

De forma geral, o Quadro 12 evidencia que as interações farmacodinâmicas apresentam elevado potencial de gravidade clínica, sobretudo quando envolvem efeitos aditivos ou sinérgicos sobre sistemas fisiológicos críticos, como o sistema cardiovascular, o sistema nervoso central e a hemostasia. Destaca-se que muitas dessas associações não alteram a concentração plasmática dos fármacos, mas intensificam respostas farmacológicas já esperadas, aumentando significativamente o risco de eventos adversos graves, como arritmias, depressão respiratória, sangramentos e distúrbios eletrolíticos. Observa-se ainda que medicamentos amplamente utilizados na prática clínica, incluindo psicotrópicos, analgésicos, anti-hipertensivos e antineoplásicos, figuram entre os principais envolvidos, o que amplia a relevância dessas interações em diferentes níveis de atenção à saúde.

A associação de betabloqueadores com os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, é caracterizada como uma interação medicamentosa farmacodinâmica por aditividade dos efeitos depressivos sobre o sistema

cardiovascular. Ambos os grupos reduzem a frequência cardíaca, a condução atrioventricular e a contratilidade miocárdica, o que pode resultar em bradicardia significativa, bloqueio atrioventricular, hipotensão e descompensação de insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes idosos, com disfunção ventricular ou distúrbios de condução pré-existentes. Embora o risco seja mais pronunciado com betabloqueadores de maior ação cardíaca, a interação pode ocorrer com praticamente todos os representantes da classe, não sendo considerada uma associação de rotina na prática clínica.

Outras interações farmacodinâmicas de grande relevância incluem o uso concomitante de opioides e benzodiazepínicos, fortemente associado à depressão respiratória e ao aumento da mortalidade, bem como combinações de fármacos com potencial de prolongamento do intervalo QT, particularmente antipsicóticos e antiarrítmicos, devido ao risco de arritmias ventriculares malignas. Destacam-se também as associações envolvendo levodopa e antagonistas dopaminérgicos, que podem comprometer significativamente o controle motor em pacientes com doença de Parkinson, além da combinação de metotrexato com trimetoprim, associada a risco aumentado de toxicidade hematológica.

Entre as interações de maior gravidade clínica, ressalta-se ainda a associação de nitratos com inibidores da fosfodiesterase tipo 5, devido ao risco de hipotensão severa e colapso cardiovascular, bem como a combinação de anti-inflamatórios não esteroides com anticoagulantes ou corticosteroides, que eleva o risco de sangramentos gastrointestinais. Essas interações, em sua maioria, devem ser evitadas ou restritas a situações excepcionais, sempre com monitorização clínica rigorosa.

Dessa forma, reforça-se o papel fundamental dos profissionais de saúde na identificação, prevenção e manejo dessas interações, contribuindo para a segurança do paciente e para o uso racional de medicamentos.

4. MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas representam um dos principais fatores associados ao surgimento de reações adversas a medicamentos (RAMs), estabelecendo um desafio para a segurança do paciente. A polifarmácia é definida pelo uso concomitante de múltiplos fármacos, contexto em que aumenta o risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes e de difícil detecção precoce. Quanto maior o número de medicamentos, mais complexa se torna a prescrição, o que favorece não apenas interações farmacocinéticas, mas também interações farmacodinâmicas que podem comprometer a eficácia e segurança do tratamento.

Além da quantidade de medicamentos, outros fatores influenciam a ocorrência e a gravidade das interações medicamentosas, como a idade e o estado fisiológico do paciente, que constituem determinantes importantes. Os indivíduos idosos, por exemplo, apresentam alterações farmacocinéticas, como redução da função renal e hepática, e farmacodinâmicas, como maior sensibilidade a certos fármacos. Além disso, condições fisiológicas especiais, como gravidez e lactação, também modificam a resposta aos medicamentos e exigem atenção redobrada no manejo terapêutico.

Pacientes com comorbidades, como insuficiência cardíaca, diabetes ou doença renal crônica, frequentemente necessitam de múltiplas terapias, o que também amplia o potencial de interações. Além disso, as próprias alterações fisiopatológicas decorrentes

dessas doenças podem modificar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos (HARSH et al., 2025).

A genética e a variabilidade interindividual também exercem papel crucial. Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de fármacos, especialmente no sistema do citocromo P450, podem alterar a velocidade de metabolização de determinados medicamentos. Isso significa que um mesmo fármaco pode ser ineficaz em alguns pacientes ou tóxico em outros, dependendo do perfil genético. Essa variabilidade interindividual explica parte das diferenças clínicas observadas no manejo farmacoterapêutico.

Diante desse cenário, o papel do farmacêutico é central na prevenção e manejo das interações medicamentosas. O seguimento do paciente, por meio de consultas farmacêuticas e revisão periódica da farmacoterapia, permite identificar precocemente potenciais interações. O monitoramento inclui avaliações clínicas, laboratoriais e o uso de bases de dados eletrônicas específicas para identificação de interações medicamentosas para apoio à decisão. Ferramentas como Micromedex®, Drugs.com®, Lexicomp® e UpToDate® são exemplos de plataformas amplamente utilizadas pelos profissionais de saúde. Todavia, nenhuma base é totalmente isenta de limitações, sendo essencial que o profissional associe o conhecimento científico ao julgamento clínico individualizado. A comparação crítica entre diferentes plataformas contribui para maior acurácia na identificação da gravidade e relevância clínica das interações.

Quando interações clinicamente significantes são identificadas, para minimizar riscos e garantir a segurança do paciente, pode ser necessário ajustes de dose, uso de alternativas terapêuticas ou mesmo estratégias de monitoramento mais rigoroso. Todavia, o manejo ideal das interações medicamentosas exige uma abordagem que considere além dos fatores relacionados ao esquema farmacoterapêutico do paciente, todas as suas variáveis individuais como idade, estado fisiológico, doenças concomitantes e farmacogenética (HARSH et al., 2025). O farmacêutico, por meio do monitoramento contínuo, da utilização crítica de bases de dados e da adoção de estratégias personalizadas, desempenha papel fundamental na prevenção de RAMs e na promoção da farmacoterapia segura e eficaz.

5. NOTIFICAÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas representam um risco à segurança do paciente no uso de medicamentos e podem resultar em reações adversas graves, falência terapêutica ou até mesmo morte. No Brasil, a notificação dessas interações é um instrumento essencial para fortalecer a farmacovigilância, possibilitar a identificação precoce de riscos e permitir ações regulatórias que protejam a saúde pública.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão responsável por coordenar o sistema nacional de farmacovigilância. A notificação de interações medicamentosas deve ser realizada por profissionais de saúde, indústrias farmacêuticas e usuários, preferencialmente por meio do sistema VigiMed, uma plataforma digital integrada ao sistema internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS). O VigiMed está disponível no site da Anvisa e permite o registro rápido de suspeitas de reações adversas, inclusive aquelas decorrentes de interações medicamentosas.

A importância da notificação se torna evidente quando analisamos casos históricos de fármacos que foram retirados do mercado ou tiveram o uso controlado em diversos países, após notificações de interações medicamentosas graves (LEE et al., 2024):

⇒ Terfenadina: anti-histamínico amplamente utilizado até o final dos anos 1990, mostrou-se perigosa quando usada junto a inibidores da enzima CYP3A4, como o cetoconazol e a eritromicina. Essas interações resultavam no acúmulo do fármaco, gerando prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias ventriculares fatais, como Torsades de Pointes. A exemplos de outros países e diante de diversas notificações, a Anvisa proibiu sua comercialização no Brasil em 2000.

⇒ Nefazodona: antidepressivo, esteve relacionada a casos de hepatotoxicidade grave, principalmente quando utilizada com outras substâncias que competem pela mesma via metabólica hepática. Diversos países, como Canadá e membros da União Europeia, retiraram o medicamento do mercado. No Brasil, embora não tenha sido proscrita, pertence ao grupo de medicamentos controlados pela Anvisa e, atualmente, não há registro ativo de produto contendo este fármaco.

⇒ Cisaprida: indicada para refluxo gastroesofágico, também causa arritmias em pacientes que fazem uso simultâneo de inibidores do CYP3A4. A partir de 2000, a Anvisa exige que a prescrição seja realizada em receituário de controle especial, como resposta às diversas notificações de reações adversas graves.

A **notificação é uma ação preventiva** que permite que as autoridades sanitárias identifiquem riscos, alertem os profissionais e os usuários para, se necessário, modificar ou cancelar o uso de medicamentos potencialmente perigosos. Todos os envolvidos na cadeia do uso de medicamentos — prescritores, farmacêuticos, enfermeiros, gestores de saúde e usuários — devem contribuir com o sistema de notificação. Essa prática fortalece a cultura da segurança, salva vidas e evita que erros do passado se repitam.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As interações medicamentosas constituem um tema central para a prática clínica segura e eficaz, sobretudo no contexto atual de envelhecimento populacional, polifarmácia e aumento da prevalência de doenças crônicas. Como discutido ao longo deste capítulo, tais interações podem ocorrer tanto em nível farmacocinético, quanto farmacodinâmico, impactando diretamente a eficácia, a segurança e os desfechos clínicos do tratamento.

A compreensão detalhada dos mecanismos envolvidos, como as alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, bem como da influência de fatores individuais como idade, comorbidades, estado fisiológico e perfil genético, é essencial para a prevenção de eventos adversos. Do mesmo modo, o conhecimento das interações farmacodinâmicas permite antecipar sinergismos, antagonismos e aditividades que podem ser benéficos ou prejudiciais ao paciente.

Nesse cenário, o papel do farmacêutico se destaca como elemento estratégico na identificação, avaliação, monitoramento e manejo das interações medicamentosas. O uso crítico de bases de dados, associado à avaliação clínica individualizada, permite um acompanhamento mais seguro e efetivo, reduzindo riscos e otimizando a farmacoterapia.

Outro aspecto essencial é a notificação das interações medicamentosas, que fortalece os sistemas de farmacovigilância e possibilita a detecção precoce de problemas relacionados ao uso de medicamentos. Essa prática, além de contribuir para a regulação sanitária, auxilia na disseminação do conhecimento e na construção de uma cultura de segurança no uso de medicamentos.

Portanto, o estudo das interações medicamentosas transcende o campo teórico e se configura como uma ferramenta indispensável para a prática clínica, guiando a tomada de decisões terapêuticas seguras, racionais e centradas no paciente. A implementação de estratégias de prevenção, monitoramento contínuo e notificação representa não apenas um compromisso ético dos profissionais de saúde, mas também uma medida fundamental para a promoção da saúde pública e a melhoria dos resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

[1] BANIĆ, M.; ERCEG, D. (org.). Drug interactions in gastroenterology: a clinical guide. Cham: Humana Press, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-69800-2. Acesso em: 12 mar. 2026.

[2] BREUIL, L. et al. Comparison of the blood–brain barrier transport and vulnerability to P-glycoprotein-mediated drug-drug interaction of domperidone versus metoclopramide assessed using in vitro assay and PET imaging. Pharmaceutics, v. 14, p. 1658, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081658. Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] DEVI, R.; PRIYA, L. The mechanism of drug–drug interactions: a systematic review. Clinical Journal for Medicine, Health and Pharmacy, v. 2, p. 32-41. Disponível em: https://cjmhp.com/index.php/journal/article/view/19/58. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] DRUGS.COM. Interaction checker. 2026. Disponível em: https://www.drugs.com/account/register/?referrer=%2Faccount%2F. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] ELMELIEGY, M. et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: review of clinical drug–drug interaction studies. Clinical Pharmacokinetics, v. 59, p. 699-714, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-020-00867-1. Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] HARSH, S. et al. Adverse drug reactions and drug interactions in multimorbid patients: a review of current evidence. Cureus, v. 17, p. e97640, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12729518/. Acesso em: 12 mar. 2026.

[7] LEE, J. et al. A review of CYP-mediated drug interactions: mechanisms and in vitro drug-drug interaction assessment. Biomolecules, v. 14, p. 99, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/biom14010099. Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] LIN, K. et al. Drug transporters and metabolizing enzymes in antimicrobial drug pharmacokinetics: mechanisms, drug–drug interactions, and clinical implications. Biomolecules, v. 15, p. 864, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/biom15060864. Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] MEDSCAPE. Medscape drug interaction checker. 2025. Disponível em: https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker. Acesso em: 12 mar. 2026.

[10] PALLERIA, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. Journal of Research in Medical Sciences, v. 18, p. 601-610, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897029/. Acesso em: 12 mar. 2026.

[11] TANWAR, P.; NAAGAR, M.; MAITY, M. K. Various mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interaction: a comprehensive review. Advance Journal of Pharmaceutical Research & Review, v. 1, p. 28-38, 2024.

[12] UPTODATE. UpToDate drug interactions. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. Acesso em: 12 mar. 2026.

[13] YIN, J.; WANG, J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. Acta Pharmaceutica Sinica B, v. 6, p. 363-373, 2016. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5045553/. Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 9

Interações entre medicamentos e alimentos

Carine Viana

Resumo: A interação entre alimentos e medicamentos constitui um fator determinante para o sucesso da farmacoterapia, podendo influenciar tanto a eficácia quanto a segurança dos tratamentos. Essas interações podem ocorrer em diferentes etapas da farmacocinética, especialmente na absorção, mas também na distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. A presença de alimentos no trato gastrointestinal pode alterar o pH gástrico, o tempo de esvaziamento gástrico, o fluxo sanguíneo esplâncnico e a solubilidade dos fármacos, resultando em modificações na velocidade e na extensão da absorção. Do ponto de vista clínico, as interações medicamento-alimento podem ser classificadas em efeitos que aumentam, diminuem ou não alteram significativamente a biodisponibilidade dos fármacos. Em alguns casos, a ingestão concomitante de alimentos é benéfica, como ocorre com medicamentos cuja absorção é aumentada na presença de lipídios, a exemplo de fármacos lipofílicos, ou quando há redução de efeitos gastrointestinais adversos, melhorando a tolerabilidade. Por outro lado, há situações em que os alimentos reduzem a absorção ou a eficácia terapêutica, como observado com certos antibióticos que formam quelatos com minerais (cálcio, ferro, magnésio e zinco), ou com fármacos cuja ação depende de condições específicas do pH gástrico, como os inibidores da bomba de prótons. Além disso, alguns alimentos podem interferir de forma mais específica na farmacoterapia, como dietas ricas em proteínas que afetam a absorção de determinados fármacos ou alimentos ricos em vitamina K que antagonizam o efeito de anticoagulantes orais. Outro aspecto relevante é a variabilidade individual, que pode modificar a magnitude dessas interações, tornando fundamental a avaliação clínica individualizada. Diante desse cenário, a orientação farmacêutica assume papel essencial na prevenção de falhas terapêuticas e eventos adversos. Recomendações claras, como administrar determinados medicamentos em jejum, com alimentos ou de forma consistente em relação às refeições, são estratégias simples que podem otimizar os resultados clínicos. Assim, o conhecimento das principais interações medicamento-alimento e sua adequada comunicação ao paciente são fundamentais para promover o uso seguro e eficaz dos medicamentos.

Palavras-chave: Interações medicamento-alimento, Farmacocinética, Biodisponibilidade, Orientação farmacêutica, Segurança do paciente.

1. INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é a modificação do efeito de um medicamento causada pela presença de outra substância, sendo as situações mais estudadas aquelas que ocorrem entre fármacos. Todavia, também podem existir interações relevantes entre medicamentos e outras substâncias ingeridas, como alimentos e bebidas. As interações entre alimentos e medicamentos podem reduzir ou aumentar, de maneira clinicamente significativa ou imprevisível, o efeito do medicamento. Assim, a dieta e o estilo de vida podem influenciar tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica dos fármacos.

A absorção de fármacos e nutrientes no trato gastrointestinal ocorre por mecanismos semelhantes e, em alguns casos, competitivos. Ambos compartilham processos de digestão, absorção, metabolismo e excreção; consequentemente, a maioria das interações clinicamente relevantes ocorre no âmbito da farmacocinética. Dentre os principais efeitos dos alimentos sobre os medicamentos, destacam-se alterações na absorção associadas a dietas gordurosas, ricas em proteínas e fibras (BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011). Além disso, a biotransformação de fármacos depende de sistemas metabólicos que requerem nutrientes essenciais fornecidos pela dieta, tais como vitaminas, minerais e ácidos graxos (BOULLATA; ARMENTI, 2010).

Os possíveis benefícios da administração de medicamentos com as refeições incluem: aumento da absorção, com consequente elevação da biodisponibilidade de alguns fármacos; redução do efeito irritante sobre a mucosa gastrointestinal; e melhora da adesão à terapia, ao associar a ingestão do medicamento às principais refeições, que geralmente ocorrem em horários regulares (MOURA; REYES, 2002).

A ingestão de fármacos juntamente com alimentos pode não causar modificações relevantes no efeito terapêutico, como ocorre com o aciclovir e a amlodipina. Entretanto, essa interação pode acarretar redução da eficácia, como observado com o captopril. Por outro lado, em alguns casos, os alimentos podem aumentar a biodisponibilidade do fármaco, potencialmente elevando o risco de efeitos adversos, como descrito para a nifedipina quando administrada com refeições ricas em gordura. O impacto da ingestão de alimentos sobre os efeitos clínicos dos medicamentos deve ser cuidadosamente avaliado, a fim de determinar a relevância clínica dessas interações. A falha em identificar e manejar adequadamente as interações fármaco-alimento pode levar a consequências clínicas importantes (AMADI; MGBAHURIKE, 2018).

As interações fármaco-alimento são influenciadas por características físico-químicas das substâncias envolvidas, número de medicamentos em uso, dose administrada, quantidade e composição da dieta e o intervalo entre a administração do medicamento e a ingestão de alimentos. Aspectos individuais, como o estado clínico do paciente, perfil enzimático e microbiota intestinal, também influenciam essas interações. O monitoramento é especialmente importante em pacientes em uso de fármacos com baixo índice terapêutico ou que requerem ajuste de dose, uma vez que pequenas alterações na farmacocinética podem resultar em impactos significativos na eficácia e na segurança da farmacoterapia (LOMBARDO; ESERIAN, 2014).

Recém-nascidos, lactentes e idosos podem apresentar metabolismo reduzido ou imaturo em comparação a adultos saudáveis, o que justifica maior vigilância. O risco também é aumentado em pacientes com câncer, desnutrição, disfunções do trato gastrointestinal, síndrome da imunodeficiência adquirida e doenças crônicas que exigem o uso de múltiplos medicamentos, bem como naqueles em nutrição enteral ou submetidos a transplantes (RODRÍGUEZ-FRAGOSO; REYES-ESPARZA, 2013).

Nesse contexto, a biodisponibilidade dos fármacos representa um dos principais parâmetros afetados pelas interações com alimentos, sendo fundamental para a compreensão de seus impactos clínicos.

2. BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS

A biodisponibilidade refere-se à velocidade e à extensão com que um fármaco é absorvido a partir de uma forma farmacêutica e alcança a circulação sistêmica, sendo geralmente estimada por meio da curva concentração-tempo, considerando parâmetros como o pico de concentração (Cmax), o tempo para atingi-lo (Tmax) e a área sob a curva (AUC) (BRASIL, 2014). A biodisponibilidade é um importante parâmetro farmacocinético que está correlacionado com o efeito clínico da maioria dos medicamentos (BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011). Entretanto, a absorção retardada não reduz necessariamente a exposição total ao fármaco, uma vez que a AUC pode permanecer equivalente, independentemente da taxa de absorção. Em alguns casos, uma taxa de absorção mais lenta pode contribuir para a redução de efeitos adversos, sem comprometer a eficácia terapêutica (YAHEYA; ISMAIL, 2009).

As interações entre fármacos e alimentos que devem ser totalmente evitadas são relativamente raras; na maioria das situações, o ajuste adequado do intervalo entre a administração do medicamento e a ingestão de alimentos (aprazamento) é suficiente para minimizar seus efeitos. A natureza dessas interações e seus mecanismos podem ser classificados para auxiliar na previsão e prevenção de sua ocorrência ( ). A consequência de uma interação está relacionada ao seu local de ocorrência. Por exemplo, na mucosa gastrointestinal, alterações em transportadores de membrana e/ou enzimas metabolizadoras podem modificar a biodisponibilidade de um fármaco (BOULLATA, 2010).

Quadro 1 - Localização e mecanismos de interações medicamentosas com alimentos e suas prováveis consequências.

Local de interação	Mecanismo de interação	Consequência
Sistema de liberação do fármaco ou lúmen gastrointestinal	Reação físico-química e inativação	Biodisponibilidade reduzida
Mucosa gastrointestinal	Alteração nos transportadores e/ou enzimas	Biodisponibilidade alterada
Circulação sistêmica ou tecidos	Alterações em transportadores, enzimas ou funções fisiológicas	Alteração na distribuição ou no efeito
Órgãos de excreção	Antagonismo, prejuízo ou modulação da eliminação	Excreção alterada

Fonte: BOULLATA, 2010.

Os efeitos dos alimentos tendem a ser mais pronunciados quando o medicamento é administrado logo após a ingestão de uma refeição. O conteúdo, o volume e a temperatura da refeição podem induzir alterações fisiológicas no trato gastrointestinal, afetando o tempo de trânsito, a dissolução luminal, a permeabilidade e a disponibilidade sistêmica do medicamento. O Food and Drug Administration (FDA) recomenda o uso de

refeições ricas em gordura e com alto teor calórico em estudos para avaliar a influência dos alimentos na biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. Refeições calóricas (entre 800 e 1000 calorias) e ricas em gordura (50–65% de lipídios, 25–30% de carboidratos e 15–20% de proteínas) são as que produzem maiores efeitos na fisiologia gastrointestinal, podendo afetar a biodisponibilidade do fármaco de forma mais pronunciada (FDA, 2002).

A influência dos alimentos sobre a biodisponibilidade de um medicamento pode ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo alterações na solubilidade do fármaco; modificação do pH gastrointestinal; retardo no esvaziamento gástrico; aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico; estímulo da secreção biliar; interação físico-química com a forma farmacêutica ou com a substância ativa; ou ainda por alteração no metabolismo luminal do fármaco (FDA, 2002).

A dissolução da forma farmacêutica, a solubilidade e a permeabilidade do fármaco são fatores que afetam diretamente a velocidade e a extensão da absorção. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) subdivide os fármacos em quatro classes com base na solubilidade e na permeabilidade gastrointestinal. O Quadro 2 apresenta essa classificação e os principais fatores limitantes da absorção.

Quadro 2 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e os fatores limitantes da absorção.

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Fator limitante da absorção
I	Alta	Alta	Absorção geralmente não limitada; pode depender do esvaziamento gástrico.
II	Baixa	Alta	Dissolução da forma farmacêutica
III	Alta	Baixa	Permeabilidade do fármaco
IV	Baixa	Baixa	Dissolução e permeabilidade Baixa absorção oral

Fonte: AMIDON et al., 1995.

Dessa forma, fármacos pertencentes às classes II, III e IV apresentam maior variabilidade na absorção e, consequentemente, maior potencial de interação com alimentos.

Efeitos relevantes dos alimentos sobre a biodisponibilidade são menos propensos a ocorrer com medicamentos de liberação imediata contendo fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (SCB Classe I). Nessa classe, a absorção das substâncias medicamentosas é geralmente independente do pH e do local do trato gastrointestinal, além de ser pouco sensível a variações na dissolução da forma farmacêutica (FDA, 2002). No entanto, os alimentos ainda podem influenciar a biodisponibilidade em situações específicas, como instabilidade do fármaco no trato gastrointestinal, adsorção física ou formação de complexos.

Medicamentos de liberação modificada e fármacos pertencentes às demais classes (SCB II, III e IV) apresentam maior suscetibilidade à influência dos alimentos, seja na dissolução da forma farmacêutica, seja na absorção da substância ativa (FDA, 2002).

Esses aspectos justificam as recomendações clínicas específicas quanto ao uso de medicamentos em jejum ou em associação com alimentos.

3. INFLUÊNCIA DA DIETA NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Alteração do pH gastrointestinal

Após a ingestão de alimentos ou líquidos, o pH do estômago, que em jejum pode ser em torno de 1,5, eleva-se para aproximadamente 3,0, sendo que essa alteração pode afetar diretamente a desintegração de formas farmacêuticas (SOUSA; MENDES, 2013). A extensão da elevação do pH gástrico e a taxa na qual ele retorna aos níveis de jejum dependem da quantidade de alimento ingerido, da quantidade de secreção de ácido gástrico estimulada e da taxa de esvaziamento gástrico (AMADI; MGBAHURIKE, 2018). O ambiente ácido do estômago favorece a forma não ionizada de ácidos fracos; no entanto, a maior parte da absorção dos fármacos ocorre no intestino delgado, devido à maior área de superfície disponível. Alterações no pH gástrico podem influenciar a dissolução e a estabilidade de fármacos, como ocorre com a eritromicina, que é instável em meio ácido, e com fármacos cuja dissolução depende do pH do meio (MOURA; REYES, 2002).

Velocidade do esvaziamento gástrico:

A presença de alimentos no estômago contribui para o retardo do esvaziamento gástrico, devido aos sinais de feedback duodenal. A velocidade do esvaziamento gástrico é limitada pela quantidade de quimo que o intestino delgado pode processar. O esvaziamento gástrico lento tende a retardar a velocidade de absorção dos fármacos, podendo alterar o tempo para atingir a concentração máxima (Tmax), sem necessariamente modificar a extensão da absorção (AUC) (MOURA; REYES, 2002; SOUSA; MENDES, 2013).

Alteração na motilidade intestinal.

A atividade peristáltica do intestino delgado é provocada, em parte, pelo reflexo da entrada de quimo no duodeno e pelo fluxo gastroentérico, o qual aumenta a motilidade e secreção. O aumento moderado da motilidade tanto pode favorecer a dissolução do medicamento por facilitar o contato das substâncias ativas com a superfície de absorção, quanto pode diminuir a sua biodisponibilidade, em função da elevação da velocidade do trânsito intestinal (MOURA, REYES, 2002).

Aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico.

A ingestão de alimentos aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico (suprimento sanguíneo do trato gastrointestinal, baço e pâncreas). O aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico pós-prandial pode reduzir o efeito de primeira passagem em alguns fármacos, aumentando a biodisponibilidade, como observado para alguns betabloqueadores (MOURA; REYES, 2002).

Competição pelos sítios de absorção.

A presença de nutrientes pode estabelecer competição pelos sítios de absorção, cuja consequência dependerá da afinidade relativa entre os compostos envolvidos. Um exemplo clássico é a levodopa, que tem seu efeito reduzido por dietas hiperproteicas devido à competição com aminoácidos pelos transportadores intestinais e pelo transporte através da barreira hematoencefálica (MOURA; REYES, 2002).

Estimulação do fluxo biliar.

Secreções de ácidos, enzimas e sais biliares aumentam na presença de alimentos. Os ácidos e sais biliares, por suas propriedades tensoativas, auxiliam na solubilização e favorecem a absorção de fármacos lipossolúveis. É o caso, por exemplo, da griseofulvina

e de alguns inibidores de protease antirretrovirais (saquinavir e atazanavir), que apresentam aumento da absorção quando ingeridos com dietas com alto teor de lipídios (MOURA; REYES, 2002; YAHEYA; ISMAIL, 2009). O praziquantel também apresenta aumento significativo da concentração plasmática quando administrado concomitantemente com alimentos de alto conteúdo lipídico e glicídico, podendo elevar sua biodisponibilidade em até 500% (VENTURINI et al., 2014).

Interação físico-química com o fármaco.

A interação fármaco-nutriente pode ocorrer por mecanismos de complexação, resultando na diminuição da biodisponibilidade. Íons di e trivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+} e Fe^{3+}) são capazes de formar quelatos não absorvíveis com alguns fármacos, levando à excreção fecal do complexo. Exemplos clássicos incluem ciprofloxacino, doxiciclina, levofloxacino, minociclina, norfloxacino, ofloxacino e tetraciclina. A orientação clínica é evitar a administração desses medicamentos concomitantemente com produtos lácteos ou suplementos minerais, que são fontes ricas desses íons (MOURA; REYES, 2002; BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011).

Influência da dieta no metabolismo dos fármacos

Tanto o intestino quanto o fígado são responsáveis pelo metabolismo pré-sistêmico dos fármacos em humanos. As enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo são expressas predominantemente no fígado, mas também estão presentes no intestino, pulmões e cérebro. As interações metabólicas alimento-medicamento ocorrem quando um determinado alimento altera a atividade de uma enzima metabolizadora, levando à modificação da farmacocinética dos fármacos metabolizados por essa enzima. Diversos alimentos, como frutas, vegetais e chás, podem interferir na atividade de enzimas metabolizadoras, seja por inibição ou indução (RODRÍGUEZ-FRAGOSO; REYES-ESPARZA, 2013).

A toranja (*Citrus paradisi Macf.*) é uma das frutas mais conhecidas por possuir constituintes que afetam as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. A biodisponibilidade da nifedipina com suco de toranja foi de 134% (variação de 108% a 169%), comparada à administração com água (YAHEYA; ISMAIL, 2009). Outras frutas, como o pomelo (*Citrus maxima*) e a laranja-azeda ou laranja de Sevilha (*Citrus aurantium*), também podem interferir na atividade de enzimas do citocromo P450, especialmente CYP3A4, embora com menor consistência clínica (LOMBARDO; ESERIAN, 2014; ÖTLES; SENTURK, 2014). Para frutas como romã, manga e carambola, os dados disponíveis são mais limitados ou provenientes de estudos experimentais, devendo sua relevância clínica ser interpretada com cautela. O suco de uva (*Vitis vinifera*) tem sido descrito em alguns estudos como potencial modulador enzimático; no entanto, as evidências clínicas são inconsistentes e seu efeito sobre o CYP3A4 não é considerado estabelecido.

Os transportadores de fármacos são proteínas de membrana presentes no intestino e no fígado que participam da absorção e da biodisponibilidade. A absorção de fármacos pelo trato gastrointestinal pode depender da interação com transportadores de membrana, além de suas propriedades físico-químicas, como a lipofilicidade. Alguns alimentos podem interferir na atividade de transportadores de influxo, como os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP), e de efluxo, como a glicoproteína-P e as proteínas de resistência a múltiplas drogas (MRP1-6), modulando a biodisponibilidade dos fármacos (RODRÍGUEZ-FRAGOSO; REYES-ESPARZA, 2013).

O Quadro 3 apresenta exemplos de interações clinicamente relevantes entre frutas e fármacos, envolvendo metabolismo e transporte por membrana.

Quadro 3 - Interações clinicamente relevantes entre frutas e fármacos

Fruta	Mecanismo principal	Exemplos de fármacos afetados
Citrus paradisi (toranja)	Inibição do CYP3A4 intestinal e da glicoproteína-P	Bloqueadores de canais de cálcio (ex.: nifedipina), benzodiazepínicos (ex.: midazolam), imunossupressores (ex.: ciclosporina), estatinas (ex.: sinvastatina)
Citrus aurantium (laranja-azeda)	Possível inibição de CYP3A4 e OATP	Ciclosporina, alguns betabloqueadores e estatinas
Citrus maxima (pomelo)	Efeito sobre CYP3A4	Bloqueadores de canais de cálcio e estatinas
Vaccinium macrocarpon (cranberry)	Potencial inibição de CYP2C9	Varfarina

Fonte: Adaptado de ÖTLES; SENTURK, 2014; AMADI; MGBAHURIKE, 2018.

Influência da dieta na distribuição dos fármacos

A distribuição é o movimento do fármaco absorvido pela corrente sanguínea para os tecidos, com seu transporte pelos compartimentos extracelulares e intracelulares até o local de ação. Muitos medicamentos se ligam extensivamente às proteínas plasmáticas, como a albumina, na corrente sanguínea. Quando um fármaco está ligado a essas proteínas plasmáticas, ele não está disponível para atravessar membranas biológicas, sendo que apenas a fração "livre" está disponível para se distribuir aos tecidos e exercer efeito farmacológico.

A dieta pode influenciar a distribuição dos fármacos principalmente por alterações nos níveis de proteínas plasmáticas, na composição lipídica do organismo e na competição por sítios de ligação proteica. Estados nutricionais como desnutrição ou dietas hipoproteicas podem reduzir os níveis de albumina plasmática, aumentando a fração livre de fármacos altamente ligados a proteínas, o que pode intensificar seus efeitos e o risco de toxicidade.

As interações de distribuição podem ser significativas para medicamentos que apresentam alta ligação a proteínas plasmáticas, baixo índice terapêutico e, em alguns casos, farmacocinética não linear (TRIPLITT, 2006).

Influência da dieta na excreção dos fármacos

O sistema renal constitui uma das principais vias de excreção de fármacos, sendo importante no processo de interação. O pH urinário sofre variações conforme a natureza ácida ou alcalina dos alimentos**, sendo importante destacar que essas alterações são mais evidentes em dietas extremas**. As meias-vidas de alguns medicamentos podem ser significativamente alteradas por variações no pH urinário. Por exemplo, a meia-vida de um fármaco ácido será aumentada na urina ácida por permanecer predominantemente na forma não ionizada, favorecendo sua reabsorção tubular (YAHEYA; ISMAIL, 2009).

Dietas mais alcalinas (vegetais, leite e derivados) elevam o pH urinário, acarretando um aumento na reabsorção de fármacos básicos, como, por exemplo, as anfetaminas. Nessas condições, há também aumento da excreção de fármacos de caráter

ácido, como barbitúricos, diuréticos, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico, penicilinas e outros ácidos fracos. Por outro lado, dietas hiperproteicas (ovos, carnes e pães) tendem a acidificar a urina, aumentando a excreção renal de fármacos básicos (como as anfetaminas) e favorecendo a reabsorção de fármacos ácidos (SOUSA; MENDES, 2013).

O lítio e o sódio competem pela reabsorção tubular no rim. Dietas com baixo teor de sódio aumentam os níveis séricos de lítio devido ao aumento da sua reabsorção renal, elevando o risco de toxicidade. Por outro lado, a ingestão excessiva de sal aumenta a excreção de lítio, reduzindo a eficácia do medicamento. A orientação é manter uma ingestão estável de sódio e realizar monitoramento das concentrações plasmáticas de lítio (YAHEYA; ISMAIL, 2009).

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas com os nutrientes são causadas por interações diretas entre fármacos e componentes dos alimentos, resultando em modificação do efeito farmacológico, sem alteração das concentrações plasmáticas do fármaco. Diferentemente das interações farmacocinéticas, esse tipo de interação não depende da via de administração, podendo ocorrer independentemente da forma de uso do medicamento.

O anticoagulante varfarina antagoniza a reciclagem da vitamina K1, levando à depleção da sua forma ativa. No entanto, alguns vegetais (brócolis, couve, salsa, espinafre, entre outros) são ricos em vitamina K1, podendo reduzir o efeito anticoagulante da varfarina. O consumo de grandes quantidades ou mudanças abruptas na ingestão desses alimentos interfere na eficácia e na segurança da terapia anticoagulante. A orientação é que pacientes em tratamento com varfarina devem manter ingestão constante de alimentos ricos em vitamina K (BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011; ÖTLES; SENTURK, 2014; CHOI; KO, 2017).

Da mesma forma, os inibidores do sistema renina-angiotensina aumentam os níveis plasmáticos de potássio devido à redução da atividade da aldosterona. A ingestão concomitante de alimentos ricos em potássio (por exemplo, laranja e banana) pode potencializar esse efeito, levando à hipercalemia, condição que pode evoluir para arritmias cardíacas graves (CHOI; KO, 2017).

A ingestão de alimentos ricos em tiramina pode desencadear crises hipertensivas em pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). A tiramina é um agente simpaticomimético de ação indireta, normalmente metabolizado pela enzima monoamina oxidase (MAO). Na presença de IMAOs, essa degradação é inibida, permitindo que a tiramina atinja a circulação sistêmica e seja captada por neurônios adrenérgicos, promovendo liberação de catecolaminas e elevação acentuada da pressão arterial. Alimentos ricos em proteínas que foram envelhecidos, fermentados, em conserva ou defumados não são seguros para pacientes em uso de IMAOs. A orientação é que alimentos que possam conter tiramina sejam restritos da dieta desses pacientes, como queijos envelhecidos, conservas de peixe, vinho tinto, alguns tipos de cerveja e produtos fermentados (YAHEYA; ISMAIL, 2009; BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011; CHOI; KO, 2017).

Orientações farmacêuticas

A interação entre alimentos e medicamentos pode exercer impacto significativo no sucesso da farmacoterapia, bem como na ocorrência de efeitos adversos. Os farmacêuticos devem orientar os pacientes sobre alimentos ou bebidas a serem evitados durante o uso de determinados medicamentos e manter-se atentos ao monitoramento de potenciais

interações medicamento-alimento. O significado clínico dessas interações pode ser variável. Em alguns casos, a interação pode ter efeito benéfico, como o aumento da eficácia terapêutica ou a redução de efeitos adversos. Entretanto, determinados alimentos podem afetar negativamente a terapia medicamentosa, resultando em reações adversas, toxicidade ou falha terapêutica (YAHEYA; ISMAIL, 2009). De forma sintética, o Quadro 4 apresenta os principais efeitos associados à ingestão concomitante de fármacos e alimentos, bem como as recomendações farmacêuticas correspondentes para orientação ao paciente.

Quadro 4 - Efeitos que podem ocorrer com a ingestão concomitante de um fármaco com alimentos e as respectivas recomendações ao paciente.

Efeito do alimento	Recomendação
Não há interação significativa.	Não é necessário considerar a ingesta de alimentos.
Aumento da absorção.	Avaliar se o aumento da absorção é benéfico ou se pode desencadear efeitos tóxicos.
Diminuição da absorção.	Tomar em estomago vazio (1 h antes ou 2 h após a ingestão de alimento).
Retardo na absorção.	Tomar sempre da mesma maneira.
Aumento da velocidade de absorção.	Tomar sempre da mesma maneira.
Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.	Tomar com alimentos.
Alimentos reduzem irritação gástrica.	Tomar com alimentos.
Alimentos reduzem sintomas de hipotensão ortostática.	Tomar com alimentos.
Alimentos que antagonizam a ação do medicamento.	Tomar sempre da mesma maneira.

A ingestão de medicamentos juntamente com as refeições pode ser indicada quando a biodisponibilidade oral é aumentada quando administrados com alimentos. Entretanto, não é uma regra, uma vez que o aumento da absorção pode desencadear efeitos tóxicos em alguns fármacos, como no caso da nifedipina.

A ingestão concomitante de fármacos com alimentos também pode ser útil na redução dos efeitos adversos de um medicamento. Por exemplo, a bula do medicamento triexifenidil (Artane®) indica que o momento da administração em relação às refeições deve ser determinado de acordo com a resposta individual do paciente. Pacientes com doença de Parkinson pós-encefalítica, frequentemente mais suscetíveis à salivação excessiva, podem preferir o uso após as refeições. Se o triexifenidil causar ressecamento bucal excessivo, deve ser administrado antes das refeições, a menos que provoque náuseas. Quando administrado após as refeições, a sede eventualmente induzida pode ser controlada com balas de menta, gomas de mascar ou água (BRASIL, 2022).

Outro exemplo é o uso de carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca, para o qual se recomenda a administração com alimentos, com o objetivo de reduzir a velocidade de absorção e diminuir a incidência de hipotensão ortostática (ÖTLES; SENTURK, 2014; BRASIL, 2022).

O Quadro 5 apresenta uma lista de medicamentos com potenciais interações com alimentos. As cores representam as orientações ao paciente: vermelha – tomar com estômago vazio (1 h antes ou 2 h após a ingestão de alimento); azul – tomar com

alimentos; laranja – tomar sempre da mesma maneira; e verde – independe da ingestão de alimentos.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Abacavir	Não há interação significativa.
Acetazolamida	Não há interação significativa.
Aciclovir	Não há interação significativa.
Ácido acetil salicílico	Não há interação significativa.
Ácido fólico	Não há interação significativa.
Ácido folínico	Não há interação significativa.
Ácido mefenâmico	Não há interação significativa.
Ácido nalidíxico	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Ácido ursodesoxicólico	Não há interação significativa.
Ácido Valpróico	Se ocorrerem sintomas gastrointestinais, administrar com alimentos.
Acitretina	Aumento da absorção.
Albendazol	Aumento da absorção.
Alendronato de sódio	Diminuição da absorção.
Alisquireno	Diminuição da absorção.
Alopurinol	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Alprazolam	Não há interação significativa.
Amantadina	Não há interação significativa.
Ambroxol	Não há interação significativa.
Amilorida	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Aminofilina	Não há interação significativa.
Amiodarona	Aumento da absorção.
Amissulprida	Não há interação significativa.
Amitriptilina	Não há interação significativa.
Amlodipino	Não há interação significativa.
Amoxicilina	Não há interação significativa.
Ampicilina	Diminuição da absorção.
Apixabana	Não há interação significativa.
Atazanavir	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Atenolol	Redução da biodisponibilidade.
Atorvastatina	Não há interação significativa.
Azatioprina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Azitromicina	Diminuição da absorção, preferir administração em jejum.
Baclofeno	Não há interação significativa.
Benazepril	Não há interação significativa.
Benzoilmetronidazol	Retardo na absorção.
Besafibrato	Não há interação significativa.
Betametasona	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Biperideno	Alimentos reduzem irritação gástrica.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Bisoprolol	Não há interação significativa.
Boceprevir	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Bromazepam	Não há interação significativa.
Bromocriptina	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Budesonida	Retardo na absorção (alimentos gordurosos).
Bupropiona	Não há interação significativa.
Buspirona	Retardo na absorção.
Cafeína	Não há interação significativa.
Candesartano	Não há interação significativa.
Captopril	Diminuição da absorção.
Carbamazepina	Não há interação significativa.
Carbonato de lítio	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Carisoprodol	Não há interação significativa.
Carvedilol	Alimentos retardam a absorção e reduzem sintomas de hipotensão ortostática.
Cefaclor	Diminuição da absorção.
Cefadroxil	Não há interação significativa.
Cefalexina	Não há interação significativa.
Cefuroxima acetil	Aumento da absorção.
Celecoxibe	Aumento da absorção.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Cetirizina	Retardo na absorção.
Cetoconazol	Aumento da absorção.
Cetoprofeno	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Cetorolaco	Alimentos retardam a absorção, mas reduzem irritação gastrointestinal.
Cetotifeno	Não há interação significativa.
Ciclobenzaprina	Não há interação significativa.
Ciclofosfamida	Não há interação significativa.
Cilostazol	Aumento da absorção com alimentos gordurosos, tomar sempre em jejum para tornar a absorção mais previsível.
Cimetidina	Não há interação significativa.
Cinacalcete	Aumento da absorção.
Ciproeptadina	Não há interação significativa.
Ciprofibrato	Não há interação significativa.
Ciprofloxacino	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Citalopram	Não há interação significativa.
Citrato de potássio	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Claritromicina	Não há interação significativa.
Clavulanato de potássio	Aumento da absorção.
Clindamicina	Não há interação significativa.
Clobazam	Retardo na absorção.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Clomipramina	Não há interação significativa.
Clonazepam	Não há interação significativa.
Clonidina	Não há interação significativa.
Clopidogrel	Não há interação significativa.
Cloranfenicol	Não há interação significativa.
Clordiazepóxido	Não há interação significativa.
Cloreto de potássio	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Cloroquina	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Clorpromazina	Não há interação significativa.
Clorpropamida	Não há interação significativa.
Clortalidona	Não há interação significativa.
Cloxazolam	Não há interação significativa.
Clozapina	Não há interação significativa.
Codeína	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Colchicina	Não há interação significativa.
Condroitina	Não há interação significativa.
Dapsona	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Darifenacina	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Darunavir	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Deflazacort	Não há interação significativa.
Desloratadina	Não há interação significativa.
Dexametasona	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Dexclorfeniramina	Retardo na absorção.
Diazepam	Retardo na absorção.
Diclofenaco sódico	Alimentos reduzem irritação gástrica, mas retardam a absorção.
Difenidramina	Não há interação significativa.
Digoxina	Alimentos podem retardar a absorção; fibras podem reduzir a biodisponibilidade; administrar de forma consistente em relação às refeições.
Diltiazem	Aumento da absorção.
Dimenidrinato	Não há interação significativa.
Dipiridamol	Diminuição da absorção.
Dipirona sódica	Não há interação significativa.
Doxazosina	Não há interação significativa.
Doxiciclina	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Duloxetina	Alimentos podem melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.
Ebastina	Não há interação significativa.
Enalapril maleato	Não há interação significativa.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Entacapona	Não há interação significativa.
Entecavir	Diminuição da absorção.
Epinastina	Não há interação significativa.
Eritromicina estolato	Alimentos podem reduzir ou retardar a absorção; preferencialmente administrar em jejum.
Escitalopram	Não há interação significativa.
Esomeprazol	Alimentos reduzem a eficácia; administrar em jejum
Espironolactona	Alimentos reduzem irritação gástrica e aumentam a absorção.
Estavudina	Não há interação significativa.
Estazolam	Não há interação significativa.
Exatinida	Retardo na absorção.
Ezetimida	Não há interação significativa.
Famciclovir	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Famotidina	Não há interação significativa.
Fenazopiridina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Fenilbutazona	Não há interação significativa.
Fenitoína	Absorção variável com alimentos; administrar sempre da mesma maneira.
Fenobarbital	Não há interação significativa.
Fenofibrato	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Fexofenadina	Diminuição da absorção.
Finasterida	Retardo na absorção.
Fluconazol	Retardo na absorção.
Fludrocortisona	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Flunarizina	Não há interação significativa.
Flunitrazepam	Retardo na absorção.
Fluoxetina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Flurazepam	Não há interação significativa.
Fluvoxamina	Não há interação significativa.
Furosemida	Diminuição da absorção.
Gabapentina	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Galantamina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Ganciclovir	Aumento da absorção.
Gemfibrozila	Diminuição da absorção.
Gemifloxacina	Não há interação significativa.
Glibenclamida	Não há interação significativa.
Glicazida	Não há interação significativa.
Glimepirida	Não há interação significativa.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Griseofulvina	Alimentos ricos em lipídios aumentam a absorção e reduzem efeitos gastrointestinais.
Haloperidol	Não há interação significativa.
Hidroclorotiazida	Diminuição da absorção.
Hidroxizina	Não há interação significativa.
Ibandronato	Diminuição da absorção.
Ibuprofeno	Alimentos reduzem irritação gástrica, mas retardam a absorção.
Imipramina	Não há interação significativa.
Indometacina	Alimentos reduzem irritação gástrica, mas retardam a absorção.
Irbesartana	Não há interação significativa.
Isoniazida	Retardo na absorção.
Isossorbida dinitrato	Diminuição da absorção.
Isossorbida mononitrato	Tomar em jejum.
Isotretinoína	Aumento da absorção.
Itraconazol	Aumento da absorção.
Ivermectina	Dados controversos
Lamivudina	Não há interação significativa.
Lamotrigina	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Lansoprazol	Diminuição da absorção.
Levocetirizina	Não há interação significativa.
Levodopa	Diminuição da absorção (alimentos com alto teor de proteínas).
Levofloxacino	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Levotiroxina sódica	Diminuição da absorção, administrar em jejum.
Lisinopril	Não há interação significativa.
Loratadina	Não há interação significativa.
Lorazepam	Não há interação significativa.
Losartan	Não há interação significativa.
Lovastatina	Aumento da absorção.
Mebendazol	Não há interação significativa.
Meclizina	Não há interação significativa.
Mefloquina	Aumento da absorção.
Meloxicam	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Mesalazina	Não há interação significativa.
Metformina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Metildopa	Não há interação significativa.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Metilfenidato	Não há interação significativa.
Metilprednisolona	Não há interação significativa.
Metoclopramida	Não há interação significativa.
Metoprolol tartarato	Não há interação significativa.
Metotrexato	Não há interação significativa.
Metronidazol	Retardo na absorção. Se ocorrerem sintomas gastrointestinais, administrar com alimentos.
Minociclina	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Minoxidil	Não há interação significativa.
Mirtazapina	Não há interação significativa.
Montelucaste	Não há interação significativa.
Nadolol	Não há interação significativa.
Naproxeno	Alimentos reduzem irritação gástrica, mas retardam a absorção.
Naratriptano	Não há interação significativa.
Nevirapina	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Nifedipina	Aumento da absorção (alimentos gordurosos), podendo desencadear efeitos tóxicos.
Nimesulide	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Nitazoxanida	Alimentos reduzem irritação gástrica e aumentam a absorção.
Nitrazepam	Não há interação significativa.
Nitrofurantoína	Aumento da absorção e alimentos reduzem irritação gástrica.
Norfloxacina	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio). Retardo na absorção (alimentos em geral).
Nortriptilina	Não há interação significativa.
Nortriptilina	Retardo na absorção (alimentos fibrosos).
Ofloxacino	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Olmesartano	Não há interação significativa.
Omeprazol	Alimentos reduzem a eficácia; administrar em jejum.
Oxcarbazepina	Não há interação significativa.
Oxibutinina	Não há interação significativa.
Oxicodona	Não há interação significativa.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Pantoprazol	Alimentos reduzem a eficácia; administrar em jejum
Paracetamol	Retardo na absorção.
Paroxetina	Não há interação significativa.
Pentoxifilina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Perindopril	Diminuição da absorção.
Pioglitazona	Não há interação significativa.
Pravastatina	Não há interação significativa.
Prazozina	Não há interação significativa.
Prednisolona	Não há interação significativa.
Prednisona	Não há interação significativa.
Pregabalina	Não há interação significativa.
Prometazina	Alimentos reduzem irritação gástrica.
Propranolol	Não há interação significativa.
Rabeprazol	Alimentos reduzem a eficácia; administrar em jejum.
Raltegravir	Não há interação significativa.
Ramipril	Não há interação significativa.
Ranitidina	Não há interação significativa.
Ribavirina	Aumento da absorção.
Rifampicina	Diminuição da absorção.
Risedronato sódico	Diminuição da absorção.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Risperidona	Não há interação significativa.
Ritonavir	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Rivaroxabana	Não há interação significativa.
Rosuvastatina	Não há interação significativa.
Salbutamol	Não há interação significativa.
Secnidazol	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Selegilina	Aumento da absorção.
Sertralina	Não há interação significativa.
Sibutramina	Não há interação significativa.
Sildenafil	Retardo na absorção (alimentos gordurosos).
Sinvastatina	Não há interação significativa.
Sitagliptina	Não há interação significativa.
Solifenacina	Não há interação significativa.
Sotalol	Diminuição da absorção.
Sulfadiazina	Não há interação significativa.
Sulfametoxazol + trimetroprima	Não há interação significativa.
Sulfasalazina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Sulfato ferroso	Diminuição da absorção.
Sulpirida	Diminuição da absorção.
Telmisartano	Não há interação significativa.

Quadro 5 – Lista de medicamentos com as prováveis interações com alimentos. (continuação)

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Tenofovir	Aumento da absorção.
Tenoxicam	Não há interação significativa.
Teofilina	Retardo na absorção.
Terbinafina	Aumento da absorção.
Terbutalina	Não há interação significativa.
Tetraciclina	Diminuição da absorção (alimentos contendo alto teor de cálcio, ferro, zinco, magnésio e alumínio).
Tianeptina	Não há interação significativa.
Ticagrelor	Não há interação significativa.
Ticlopidina	Aumento da absorção.
Tioridazina	Não há interação significativa.
Tizanidina	Aumento da absorção.
Topiramato	Retardo na absorção.
Tramadol	Não há interação significativa.

Medicamento	Interação do medicamento com alimentos
Trazodona	Aumento da absorção e redução de efeitos gastrointestinais.
Trimetazidina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Valaciclovir	Não há interação significativa.
Valganciclovir	Aumento da absorção.
Valsartan	Não há interação significativa.
Varfarina sódica	Alimentos ricos em vitamina K antagonizam a ação do medicamento.
Venlafaxina	Alimentos reduzem efeitos gastrointestinais.
Verapamil	Alimentos podem aumentar a biodisponibilidade; recomenda-se administrar sempre da mesma maneira em relação às refeições.
Voriconazol	Diminuição da absorção.
Zidovudina	Não há interação significativa.
Ziprasidona	Aumento da absorção.
Zolmitriptano	Não há interação significativa.
Zolpidem	Diminuição da absorção.

Tomar com estômago vazio (1 h antes ou 2 h após a ingesta de alimento).
Tomar com alimentos.
Tomar sempre da mesma maneira.
Independe da ingesta de alime

Fonte: Referências citadas no capítulo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As interações entre alimentos e medicamentos representam um aspecto fundamental da prática clínica e do cuidado farmacêutico, uma vez que podem influenciar diretamente a eficácia terapêutica e a segurança do paciente. Ao longo deste capítulo, evidenciou-se que essas interações ocorrem predominantemente na fase de absorção, embora também possam afetar a distribuição, o metabolismo e a excreção dos fármacos. Fatores como composição da dieta, teor de gorduras, presença de minerais, fibras e

características fisiológicas do trato gastrointestinal desempenham papel relevante na modulação desses processos.

Do ponto de vista clínico, a relevância das interações medicamento-alimento varia conforme o fármaco envolvido, sua janela terapêutica e suas características farmacocinéticas. Em muitos casos, os efeitos são discretos e não implicam necessidade de ajuste terapêutico; entretanto, em situações específicas, podem resultar em falha terapêutica ou aumento do risco de eventos adversos. Destacam-se, por exemplo, interações que reduzem a biodisponibilidade de determinados medicamentos, como aquelas envolvendo a formação de complexos com íons metálicos, bem como situações em que alimentos alteram significativamente o ambiente gástrico, comprometendo a ação de fármacos dependentes de pH.

Por outro lado, a ingestão concomitante de alimentos pode ser estrategicamente utilizada para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal e, em alguns casos, aumentar a absorção de medicamentos lipofílicos. Essa dualidade reforça a importância de uma abordagem individualizada, considerando não apenas o medicamento, mas também os hábitos alimentares e as condições clínicas do paciente.

Nesse contexto, o papel do farmacêutico é essencial na identificação, prevenção e manejo dessas interações. A orientação adequada ao paciente, com recomendações claras e baseadas em evidências — como a administração em jejum, com alimentos ou de forma consistente em relação às refeições — constitui uma intervenção simples, porém altamente eficaz na otimização da farmacoterapia. Além disso, a educação em saúde e o acompanhamento farmacoterapêutico contribuem para a adesão ao tratamento e para a redução de riscos associados ao uso de medicamentos.

Por fim, ressalta-se a necessidade de constante atualização dos profissionais de saúde quanto às interações medicamento-alimento, considerando a variabilidade das evidências e a introdução contínua de novos fármacos no mercado. A integração entre conhecimento científico, prática clínica e comunicação efetiva com o paciente é indispensável para garantir o uso racional de medicamentos e promover melhores desfechos em saúde.

REFERÊNCIAS

[1] AMADI, C. N.; MGBAHURIKE, A. A. Selected food/herb-drug interactions: mechanisms and clinical relevance. *American Journal of Therapeutics*, v. 25, p. e423-e433, 2018. DOI: https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000705 Acesso em: 12 mar. 2026.

[2] AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, p. 413-420, 1995. DOI: https://doi.org/10.1023/A:1016212804288. Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] BOULLATA, J. I. An introduction to drug-nutrient interactions. In: BOULLATA, J. I.; ARMENTI, V. T. (ed.). *Handbook of drug-nutrient interactions*. 2. ed. New York: Humana Press, 2010. p. 3-25. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-362-6. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] BOULLATA, J. I.; ARMENTI, V. T. (ed.). *Handbook of drug-nutrient interactions*. 2. ed. New York: Humana Press, 2010. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-362-6. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] BOULLATA, J. I.; HUDSON, L. M. Drug–nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, v. 112, p. 506-517, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.09.002. Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos novos, genéricos e similares. Brasília, DF: ANVISA, 2014.

[7] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Bulário eletrônico de medicamentos*. 2022. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] BUSHRA, R.; ASLAM, N.; KHAN, A. Y. Food-drug interactions. *Oman Medical Journal*, v. 26, p. 77-83, 2011. DOI: https://doi.org/10.5001/omj.2011.21. Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] CHOI, J. H.; KO, C. M. Food and drug interactions. *Journal of Lifestyle Medicine*, v. 7, p. 1-9, 2017. DOI: https://doi.org/10.15280/jlm.2017.7.1.1. Acesso em: 12 mar. 2026.

[10] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies*. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, 2002. Disponível em: https://www.fda.gov/media/70945/download. Acesso em: 12 mar. 2026.

[11] KOZIOLEK, M. et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions: a perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 134, p. 31-59, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003. Acesso em: 12 mar. 2026.

[12] LAWRENCE, X. Y. et al. The effect of food on the relative bioavailability of rapidly dissolving immediate-release solid oral products containing highly soluble drugs. *Molecular Pharmaceutics*, v. 1, p. 357-362, 2004. DOI: https://doi.org/10.1021/mp0499407. Acesso em: 12 mar. 2026.

[13] LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. *Infarma*, v. 26, p. 188-192, 2014. DOI: https://doi.org/10.14450/2318-9312.v26.e3.a2014.pp188-192. Acesso em: 12 mar. 2026.

[14] MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista de Nutrição*, v. 15, p. 233-238, 2002. DOI: https://doi.org/10.1590/S1415-52732002000200011. Acesso em: 12 mar. 2026.

[15] ÖTLES, S.; SENTURK, A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Scientiarum Polonorum*, v. 13, p. 89-102, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583386/. Acesso em: 12 mar. 2026.

[16] RODRÍGUEZ-FRAGOSO, L.; REYES-ESPARZA, J. Fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug metabolizing enzymes and drug transporters. In: EL-SHEMY, H. A. (ed.). *Drug discovery*. London: IntechOpen, 2013. DOI: https://doi.org/10.5772/48283. Acesso em: 12 mar. 2026.

[17] SANTOS, L.; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. *Medicamentos na prática da farmácia clínica*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

[18] SOUZA, D. S. et al. Efeito dos alimentos na biodisponibilidade de medicamentos antirretrovirais: uma revisão sistemática da literatura. *Nutrire*, v. 39, p. 243-251, 2014. DOI: https://doi.org/10.4322/nutrire.2014.023. Acesso em: 12 mar. 2026.

[19] TRIPLITT, C. Drug interactions of medications commonly used in diabetes. *Diabetes Spectrum*, v. 19, p. 202-211, 2006. DOI: https://doi.org/10.2337/diaspect.19.4.202. Acesso em: 12 mar. 2026.

[20] VENTURINI, C. D. et al. Interações entre antiparasitários e alimentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, p. 17-23, 2014. Disponível em: https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/150/148. Acesso em: 12 mar. 2026.

[21] YAHEYA, M.; ISMAIL, M. Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 2, p. 1-11, 2009. Disponível em: https://www.academia.edu/36260171/DRUG_FOOD_INTERACTIONS_AND_ROLE_OF_PHARMACIST. Acesso em: 12 mar. 2026.

Capítulo 10

Interações entre medicamentos e álcool

Carine Viana
Pedro Henrique Ieggli

Resumo: O capítulo aborda de forma abrangente as interações entre medicamentos e álcool, destacando sua relevância clínica, mecanismos envolvidos e implicações para a saúde. O etanol, principal componente das bebidas alcoólicas, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuído pelo organismo, atingindo especialmente o sistema nervoso central (SNC), onde atua como depressor. Seu metabolismo ocorre predominantemente no fígado, por meio das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH), gerando acetaldeído, um metabólito tóxico. Em situações de consumo crônico ou excessivo, outras vias metabólicas, como a do citocromo P450 2E1, são ativadas, aumentando a produção de espécies reativas e o risco de lesões hepáticas. O consumo de álcool está associado a diversas alterações fisiológicas e patológicas, afetando múltiplos sistemas, incluindo o SNC, cardiovascular, gastrointestinal, hepático e imunológico. Seus efeitos variam conforme a dose e a sensibilidade individual, podendo ir desde euforia e desinibição até depressão respiratória, coma e morte. Além disso, o uso crônico está relacionado ao desenvolvimento de doenças como cirrose, hipertensão, distúrbios nutricionais e imunossupressão. As interações entre álcool e medicamentos podem ser classificadas em farmacocinéticas, farmacodinâmicas e farmacotécnicas. As interações farmacocinéticas envolvem alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. O álcool pode modificar o pH gástrico, retardar o esvaziamento do estômago, afetar proteínas plasmáticas e interferir nas enzimas hepáticas, podendo tanto inibir quanto induzir o metabolismo de medicamentos. Isso pode resultar em aumento da toxicidade ou redução da eficácia terapêutica. Já as interações farmacodinâmicas ocorrem quando o álcool potencializa ou antagoniza os efeitos dos medicamentos. Um exemplo importante é a potencialização dos efeitos depressores do SNC quando o álcool é associado a benzodiazepínicos, opioides e antidepressivos, aumentando o risco de sedação intensa, depressão respiratória e morte. Outro tipo relevante é a reação semelhante ao dissulfiram, observada com certos medicamentos, como metronidazol, que inibem a metabolização do acetaldeído, provocando sintomas como náuseas, vômitos, rubor e taquicardia. Além disso, o álcool pode intensificar efeitos adversos de medicamentos, como hepatotoxicidade (paracetamol), sangramentos gastrointestinais (AINEs) e hipoglicemia (antidiabéticos). Também pode reduzir a eficácia de alguns fármacos, como anti-hipertensivos. As interações farmacotécnicas, por sua vez, referem-se à influência do álcool nas formulações medicamentosas, podendo comprometer sistemas de liberação controlada e causar liberação inadequada do fármaco. Por fim, o capítulo ressalta a importância da prevenção e do manejo dessas interações, com destaque para a educação em saúde, identificação do consumo de álcool (como pelo questionário CAGE) e acompanhamento de grupos de risco, como idosos, pacientes crônicos e indivíduos em polifarmácia. A orientação adequada é essencial para garantir a segurança e a eficácia da farmacoterapia.

Palavras-chave: álcool, etanol, interações medicamentosas, farmacocinética, farmacodinâmica, segurança do paciente.

1. INTRODUÇÃO

O álcool etílico (C2H6O ou CH3CH2OH) é o principal constituinte das bebidas alcoólicas e compreende um líquido incolor, volátil e inflamável. Aqui neste capítulo, o termo "álcool" comumente será usado para designar simplificadamente o álcool etílico ou etanol. O álcool é a substância recreativa mais antiga, e seu consumo está aumentando em todo o mundo, pois produz um efeito prazeroso, fazendo com que as pessoas relaxem e descontraiam. Todavia, muitos medicamentos interagem com o álcool tanto comprometendo a terapia medicamentosa ou até mesmo produzindo efeitos adversos graves indesejáveis, como iremos discutir ao longo deste capítulo.

A interação entre o álcool e o organismo humano envolve processos complexos que afetam a saúde de maneiras diversas e potencialmente perigosas. O etanol, uma molécula pequena e solúvel tanto em água quanto em lipídios, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, principalmente no estômago e intestino delgado. Essa absorção é influenciada por diversos fatores, como a presença de alimentos, que pode retardar o processo. Uma vez no organismo, o álcool se distribui amplamente, alcançando rapidamente o cérebro devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, onde exerce seus efeitos sobre o sistema nervoso central.

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que o consumo de álcool é responsável por três milhões de mortes em todo o mundo anualmente, respondendo por quase 14% da mortalidade total em pessoas de 20 a 40 anos. Além dos problemas sociais e psiquiátricos, mais de 200 doenças que afetam vários órgãos, como cérebro, coração, trato gastrointestinal e fígado, estão relacionadas ao consumo habitual de álcool (HYUN et al., 2021). Entre esses órgãos, o fígado é especificamente suscetível a danos porque o fígado é o principal local do metabolismo do álcool no corpo. Aliado ao fato que o principal órgão envolvido no metabolismo de medicamentos, o consumo de álcool pode interferir de maneira crítica na eficácia e segurança da farmacoterapia.

No metabolismo do álcool, a enzima álcool desidrogenase (ADH) converte o etanol em acetaldeído, uma substância tóxica que, por sua vez, é transformada em acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). No entanto, em situações de consumo excessivo de álcool, outras vias, como a do citocromo P450 2E1 (CYP2E1), ganham destaque, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e contribuindo para a toxicidade do acetaldeído. Além disso, existe uma via não oxidativa do metabolismo do álcool, menos expressiva, mas que pode gerar metabólitos associados a danos em tecidos como o pâncreas e o cérebro, especialmente em consumidores crônicos de álcool. A quantidade de álcool metabolizado por hora é relativamente constante, o que significa que o excesso de álcool circula no sangue até ser eliminado, levando a efeitos diversos no organismo (POHL; MOODLEY; DHANDA, 2021).

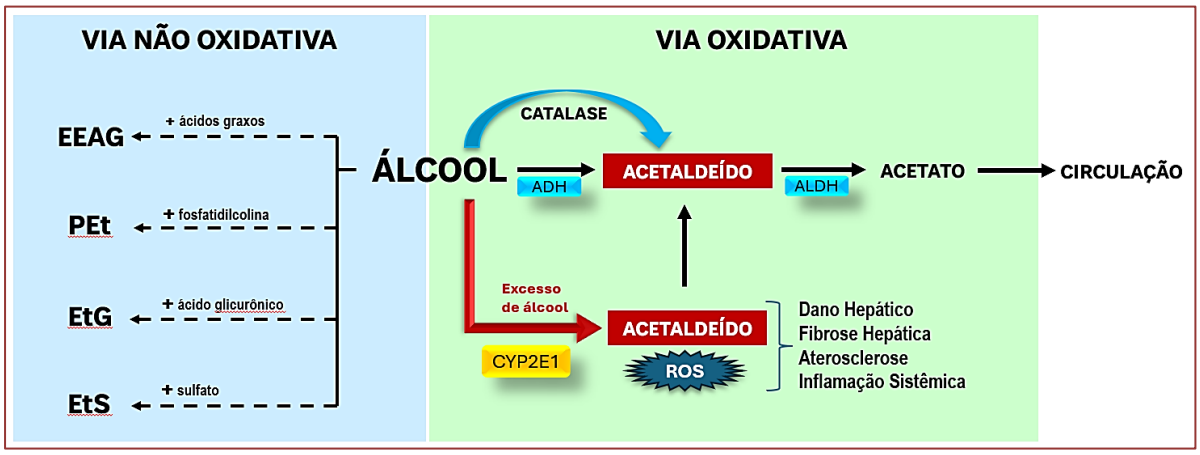
Além dos aspectos metabólicos, a distribuição do álcool no corpo e suas consequências são exploradas, especialmente em relação ao sistema nervoso central (SNC). O álcool atua como um depressor do SNC, modulando a atividade de neurotransmissores como o GABA e o glutamato, o que pode resultar em uma ampla gama de efeitos, desde euforia e desinibição até coma e morte, dependendo da concentração de álcool no sangue. Esses efeitos variam com a dose ingerida e a sensibilidade individual ao álcool, influenciada por fatores genéticos e ambientais. Além do SNC, o álcool também afeta outros sistemas corporais, como o cardiovascular, o gastrointestinal e o hepático, onde o consumo crônico pode resultar em doenças graves como hipertensão, cirrose e câncer (MEZA et al., 2022).

As interações entre álcool e medicamentos podem ser farmacocinéticas, afetando a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos, ou farmacodinâmicas. Essas interações podem resultar em complicações clínicas significativas, como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, sedação excessiva, depressão respiratória e até morte. O consumo concomitante de álcool com medicamentos que atuam no SNC, por exemplo, pode potencializar os efeitos sedativos e aumentar os riscos de eventos adversos graves. Além disso, o álcool pode interferir no metabolismo e na excreção de medicamentos, alterando sua eficácia terapêutica e aumentando o risco de efeitos colaterais. Ao longo deste capítulo, serão detalhadas as principais interações específicas entre o álcool e diferentes classes de medicamentos, destacando a importância de um manejo cuidadoso e informado no tratamento de pacientes que consomem álcool.

Farmacocinética do etanol

O etanol é uma molécula pequena e facilmente solúvel em água e em lipídios que, após ingerido, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI), principalmente pelo intestino delgado e pelo estômago. A presença de alimentos ricos em gorduras ou proteínas no TGI retarda a sua absorção é retardada. O etanol tem uma baixa afinidade por proteínas plasmáticas, com menos de 10% do etanol no sangue sendo ligado a proteínas. Isso significa que aproximadamente 90% do etanol circula de forma livre no plasma. O etanol se distribui por todo o corpo, atingindo rapidamente o cérebro devido à sua alta solubilidade em água e à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (HERMAN, QUADIR, 2021). Menos de 10% do álcool absorvido é eliminado inalterado através da respiração, suor e urina. Isso significa que mais de 90% do álcool permanece circulando pelo corpo até ser transportado para o fígado pela veia porta (HYUN et al., 2021).

A Figura 1 mostra de forma esquemática as principais vias hepáticas de metabolização do álcool.



Fonte: Adaptado de HYUN et al., 2021.

Na **via oxidativa**, que é a principal, o álcool é convertido em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e, após, o acetaldeído é rapidamente convertido em acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). O acetato, por sua vez, é metabolizado

nos tecidos periféricos, fora do fígado, transformando-se em dióxido de carbono (CO_2), ácidos graxos e água. Em caso de consumo excessivo de álcool, há um aumento na expressão e atividade da enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1), em vez da ADH. A CYP2E1 ativada promove a produção de acetaldeído por meio da formação de espécies reativas de oxigênio. Além disso, a catalase também pode converter o álcool em acetaldeído, mas essa via tem uma contribuição menor no metabolismo do álcool (HYUN et al., 2021).

A **via não oxidativa do metabolismo do álcool** representa uma pequena parte do metabolismo total do etanol. Nesse processo, uma pequena quantidade de álcool é conjugada de forma não oxidativa com vários metabólitos endógenos por diferentes enzimas. Por exemplo, a esterificação enzimática do álcool com ácidos graxos forma o éster etílico de ácidos graxos (EEAG), enquanto a fosfolipase-D catalisa a transfosfatidilação da fosfatidilcolina com etanol, formando fosfatidiletanol (PEt). Além disso, o etanol pode ser conjugado com ácido glicurônico e sulfato, gerando etil glucuronídeo (EtG) e etil sulfato (EtS), respectivamente. Ao contrário da via oxidativa, que resulta principalmente na formação de acetaldeído, esses metabólitos gerados pela via não oxidativa, como os EEAGs e o PEt, têm sido associados a danos celulares em alguns tecidos, como o pâncreas e o cérebro, especialmente em situações de consumo crônico de álcool (HYUN et al., 2021).

O metabolismo do álcool varia significativamente entre os indivíduos, influenciado por fatores genéticos e ambientais. Polimorfismos nos genes que codificam as enzimas ADH e ALDH são responsáveis por diferenças na eficiência do metabolismo do álcool. Por exemplo, algumas populações asiáticas têm uma variante da ALDH que metaboliza o acetaldeído de forma menos eficaz, resultando em um acúmulo desta substância e sintomas de rubor, náusea e taquicardia após o consumo de pequenas quantidades de álcool (EDENBERG; McCLINTICK, 2018).

Fatores ambientais, como a dieta e o uso concomitante de medicamentos, também podem influenciar o metabolismo do álcool. O uso crônico de álcool pode induzir a atividade das enzimas microssomais hepáticas (CYP2E1), aumentando a sua taxa de metabolismo e, potencialmente, a formação de metabólitos tóxicos, como o acetaldeído. Além disso, a tolerância ao álcool pode se desenvolver com o uso crônico, levando à necessidade de maiores quantidades para alcançar os mesmos efeitos (HYUN et al., 2021).

Efeitos do álcool no organismo

No sistema nervoso central (SNC), o álcool atua como um depressor, modulando a atividade de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. Aumenta a ação inibitória do GABA e reduz a excitação do glutamato, resultando em efeitos sedativos e inibitórios. Em doses baixas, o álcool pode causar desinibição e euforia, mas à medida que a concentração no sangue aumenta, os efeitos sedativos predominam, resultando em comprometimento da coordenação motora, fala arrastada, e redução dos reflexos. Em níveis mais altos, o álcool pode levar à depressão respiratória, coma e, eventualmente, morte. A tolerância ao álcool, desenvolvida por meio de consumo crônico, pode reduzir esses efeitos agudos, mas também aumenta o risco de dependência e de desenvolver doenças relacionadas ao álcool (MEZA et al., 2022).

O Quadro 1 resume as características da intoxicação aguda por etanol conforme aumentam as concentrações de etanol no sangue.

Quadro 1 - Características da intoxicação aguda por etanol de acordo com as concentrações sanguíneas de etanol.

Etanol no Sangue (mg/L)	Nível de intoxicação	Características da Intoxicação Aguda por Etanol
< 50 mg/dL	Leve	Fala excessiva, sensação subjetiva de bem-estar.
50 – 150 mg/dL	Moderada	Labilidade emocional e fala arrastada. Leve comprometimento da acuidade visual, coordenação muscular e tempo de reação.
150 – 300 mg/dL	Moderada	Visão turva, perda da percepção sensorial, incoordenação, ataxia. Tempo de reação reduzido.
300 – 500 mg/dL	Grave	Incoordenação acentuada. Visão turva ou dupla. Às vezes, coma e hipotermia. Ocasionalmente, hipoglicemia e convulsões.
≥ 500 mg/dL	Muito Grave	Hipotensão e hipotermia. Reflexos deprimidos, depressão respiratória, coma. Morte pode ocorrer por falência respiratória ou circulatória, ou como resultado de aspiração do conteúdo estomacal na ausência de reflexo de vômito

Fonte: Adaptado de Vale, 2007.

A habilidade motora e as funções cognitivas são significativamente comprometidas quando os níveis de álcool no sangue atingem entre 100 e 150 mg/dL. Sintomas como fala arrastada, má coordenação, marcha instável e comportamento desinibido aparecem com níveis acima de 150 mg/dL. Em níveis entre 200 e 300 mg/dL, os efeitos se intensificam, podendo ocorrer desidratação e hipotensão. Níveis acima de 300 mg/dL indicam intoxicação grave, com risco de depressão respiratória, coma e hipotermia, exigindo cuidados intensivos. O envenenamento por álcool geralmente ocorre com níveis de 0,35% no sangue, embora alguns pacientes possam entrar em coma com níveis acima de 0,25%. Alcoólatras podem tolerar níveis mais elevados (DASGUPTA, 2019)

Os efeitos do álcool não se limitam ao SNC. O consumo crônico de álcool pode afetar vários sistemas do corpo, incluindo o sistema cardiovascular, gastrointestinal, endócrino e imunológico. No sistema cardiovascular, o álcool pode provocar tanto efeitos benéficos quanto prejudiciais, dependendo da dose e do padrão de consumo. Em pequenas quantidades, o álcool pode ter um efeito protetor ao aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzir a agregação plaquetária, o que pode diminuir o risco de doenças cardiovasculares. No entanto, o consumo excessivo de álcool está associado a hipertensão, cardiomiopatia alcoólica, arritmias e aumento do risco de acidente vascular cerebral (MEZA et al., 2022).

O fígado é particularmente vulnerável aos efeitos tóxicos do álcool devido ao seu papel central no metabolismo dessa substância. Os metabólitos do etanol exercem um amplo espectro de danos no fígado, variando do acúmulo de lipídios nos hepatócitos à inflamação, fibrose e carcinogênese. O acúmulo excessivo de lipídios nos hepatócitos resulta na morte maciça de hepatócitos, o que desencadeia respostas pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas, aumentando o risco de câncer de fígado (HYUN et al., 2021; POHL; MOODLEY; DHANDA, 2021).

O álcool compromete o sistema imunológico ao prejudicar tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, enfraquecendo a função de células como macrófagos, neutrófilos, células T e B, e células NK. Isso resulta em menor capacidade de combater infecções e maior suscetibilidade a doenças, como pneumonia e tuberculose. O consumo crônico de álcool também causa inflamação crônica e imunossupressão, altera a microbiota

intestinal e enfraquece a barreira intestinal, permitindo a translocação de toxinas para a circulação, agravando ainda mais a disfunção imunológica (CALLEJA-CONDE et al., 2021).

O álcool também pode interferir no sistema gastrointestinal, a exemplo da irritação gástrica causada pela secreção excessiva de ácido clorídrico e redução da produção de muco protetor, deixando a parede do estômago vulnerável. Além disso, pode ocasionar comprometimento do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e interferir na regeneração das células, corroborando para aumentar o risco de formação de úlceras pépticas. Essas lesões na mucosa gástrica podem causar dor intensa, sangramentos e, em casos graves, perfuração, representando uma ameaça significativa à saúde gastrointestinal (CALLEJA-CONDE et al., 2021).

Ao reduzir a produção de enzimas digestivas e danificar as células da mucosa intestinal, o álcool também pode interferir na absorção de nutrientes, resultando em deficiências nutricionais que exacerbam os danos hepáticos. Ocorre comprometimento da absorção de vitaminas, como as vitaminas do complexo B (especialmente B1, B6 e B12), ácido fólico, e vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), além de minerais essenciais como zinco, magnésio e ferro. A deficiência desses nutrientes compromete a capacidade do fígado de regenerar seus tecidos e combater o estresse oxidativo (POHL; MOODLEY; DHANDA, 2021).

Mecanismos de interação entre álcool e medicamentos

As interações entre medicamentos e álcool podem aumentar significativamente o risco de efeitos adversos graves de certos medicamentos, como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, sedação e depressão respiratória. Além disso, o álcool pode agravar os efeitos colaterais de medicamentos, como náuseas, tonturas, e hipotensão ortostática, tornando o manejo clínico mais complexo. A compreensão dos mecanismos que envolvem a interação é vital, a fim de prevenir complicações e promover o uso seguro e eficaz de medicamentos em pacientes que consomem álcool. Cabe salientar, que as interações entre medicamentos e álcool são complexas e dependem de fatores como a dose de álcool, a duração do consumo, e as características individuais do paciente, como genética, idade e estado de saúde geral.

As interações entre medicamentos e álcool podem ocorrer por mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, resultando em efeitos adversos que variam de leves a graves. Compreender esses mecanismos é essencial para evitar complicações clínicas, especialmente em pacientes que utilizam medicamentos de forma crônica.

Interações farmacocinéticas

O Quadro 2 apresenta os efeitos que fazem com que o álcool influencie na farmacocinética de medicamentos ingeridos concomitantemente.

Quadro 2 – Mecanismo de interações farmacocinéticas entre álcool e medicamentos.

Nível	Ação	Efeito sobre medicamento
Absorção	Estimulação da Secreção Ácida do Estômago	O aumento da acidez estomacal pode aumentar a absorção de fármacos ácidos (Ex. ácido acetilsalicílico, fenobarbital e diclofenaco) e reduzir a absorção de fármacos básicos (Ex. diazepam, codeína, anfetaminas).
	Retardo no esvaziamento gástrico	O medicamento permanece mais tempo em contato com a mucosa gástrica, podendo alterar sua taxa de absorção. Por exemplo, o diazepam (base fraca) é mais absorvido no intestino, onde o pH é mais elevado. O retardo no esvaziamento gástrico pode diminuir sua taxa de absorção por permanecer mais tempo no estômago, onde é menos absorvido.
	Desnaturação de Fármacos Proteicos	Medicamentos com estruturas proteicas podem ser alterados pelo ambiente alcoólico, levando à perda de sua atividade farmacológica. Estrutura tridimensional da proteína é alterada, comprometendo sua função e eficácia. Exemplos: Alfa-galactosidase e pancreatina (amilase, lipase, protease).
	Facilitar a dissolução de substâncias lipossolúveis	Ao aumentar a solubilidade de compostos lipídicos, o álcool pode promover a absorção de substâncias que, em circunstâncias normais, seriam pouco absorvidas. Isso pode levar a um aumento inesperado na absorção de certos fármacos aumentando o risco de efeitos adversos.
	Irritação gástrica	O álcool pode danificar a mucosa gastrointestinal, alterando a absorção de medicamentos que dependem de uma integridade mucosa.
Distribuição	Alteração nos níveis de proteínas plasmáticas	O etanol não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas a ponto de modificar a distribuição dos medicamentos. Contudo, em alcoólatras crônicos, os níveis de albumina sérica podem estar anormalmente baixos, aumentando a fração livre de certos medicamentos no sangue, potencializando seus efeitos.
Metabolismo	Inibição do Metabolismo hepático de fármacos pelo citocromo P450	O álcool tanto pode inibir quanto induzir as enzimas do citocromo P450, modificando a taxa de metabolismo de medicamentos que são substratos dessas vias. Por exemplo, a ingestão crônica de álcool pode induzir enzimas como CYP2E1, aumentando o metabolismo de alguns medicamentos, como o paracetamol, e levando ao risco de hepatotoxicidade. O consumo crônico também pode levar à depleção de cofatores necessários para a ação dessas enzimas, alterando o equilíbrio entre as vias de biotransformação. Em contraste, a ingestão aguda de álcool pode inibir enzimas como CYP3A4, resultando em níveis elevados de medicamentos no organismo e potencializando seus efeitos tóxicos. Maior gravidade para medicamentos com efeitos colaterais graves ou estreita margem terapêutica.
Excreção	Inibição da secreção de vasopressina	O álcool tem ação diurética por inibir a secreção do hormônio antidiurético (vasopressina). Desta forma, pode ocorrer a excreção mais rápida dos medicamentos. Relevante para medicamentos que têm uma janela terapêutica estreita.

2. INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

O álcool é um depressor do sistema nervoso central (SNC) e, quando combinado com outros medicamentos que também possuem efeitos depressores, como benzodiazepínicos, opioides, antipsicóticos ou certos antidepressivos, pode ocorrer uma potenciação ou sinergismo desses efeitos. Isso resulta em um aumento do risco de depressão respiratória, sedação excessiva, coma, ou até morte. A combinação de álcool

com medicamentos depressores do SNC requer precaução rigorosa devido ao risco elevado de eventos adversos graves.

Certos medicamentos, como o disulfiram, utilizados no tratamento do alcoolismo, e outros, como alguns antibióticos (metronidazol), sulfonilureias e certos antifúngicos (como o cetoconazol), podem causar um efeito antabuse quando combinados com álcool. O efeito antabuse é uma interação farmacodinâmica de potenciação, onde o medicamento inibe a enzima aldeído desidrogenase, resultando no acúmulo de acetaldeído após o consumo de álcool. Esse acúmulo causa sintomas adversos graves, como rubor facial, náuseas, vômitos, taquicardia e hipotensão. Essa potencialização do efeito adverso é um exemplo de como a combinação de álcool com certos medicamentos pode levar a reações adversas severas.

As interações entre álcool e medicamentos podem aumentar significativamente o risco de efeitos adversos graves. Por exemplo, o uso concomitante de álcool e medicamentos hepatotóxicos, como o paracetamol, pode aumentar o risco de lesão hepática aguda. Além disso, o álcool pode exacerbar os efeitos adversos gastrointestinais de medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), aumentando o risco de úlceras e hemorragias gastrointestinais. O álcool também pode afetar o controle glicêmico em pacientes diabéticos. Pode potencializar o efeito de medicamentos hipoglicemiantes, como a insulina e a metformina, levando a hipoglicemia severa.

Em alguns casos, o álcool pode antagonizar os efeitos de certos medicamentos, reduzindo sua eficácia. Por exemplo, o álcool pode interferir na ação de medicamentos anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), resultando em elevação da pressão arterial.

Interações Farmacotécnicas

O álcool pode influenciar de maneira significativa as características farmacotécnicas de uma formulação via oral, afetando diretamente sua integridade e desempenho. Essas interações não estão relacionadas apenas ao princípio ativo, mas também aos componentes da formulação, como excipientes e sistemas de liberação. O etanol pode comprometer a estabilidade de formulações projetadas para liberar o fármaco de maneira controlada. Em sistemas de liberação prolongada, por exemplo, o álcool pode acelerar a desintegração do revestimento ou matriz que controla a liberação, levando ao fenômeno conhecido como "dose dumping", onde ocorre uma liberação rápida e não planejada do fármaco. Os excipientes utilizados nas formulações, como polímeros para revestimento entérico ou agentes de liberação modificada, podem ser sensíveis à presença de etanol. O álcool pode dissolver ou enfraquecer esses componentes, comprometendo a liberação controlada ou a proteção gástrica que o revestimento oferece. Além disso, conservantes, agentes suspensores e outros adjuvantes podem sofrer alterações químicas ou físicas na presença de etanol, alterando a performance da formulação (LENNERNÄS, 2009).

3. INTERAÇÕES ESPECÍFICAS ENTRE MEDICAMENTOS E ÁLCOOL

O consumo de álcool pode interagir com diversos medicamentos, levando a efeitos adversos significativos e comprometendo a eficácia do tratamento. Abaixo estão descritas as principais interações específicas entre álcool e diferentes classes de medicamentos.

Classe	Medicamento	Interação/Efeito
Agonista Dopaminérgico	Bromocriptina	Pode causar reação tipo dissulfiram
AINEs	Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, nimesulide	Aumenta o risco de nefrotoxicidade e de efeitos adversos gastrointestinais, como úlceras e hemorragias.
Analgésicos Opioide	Codeína, morfina	Potencializa os efeitos sedativos e depressão respiratória.
Ansiolíticos	Alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam	Potencializa os efeitos sedativos e depressão respiratória.
Antiarrítmicos	Amiodarona	Risco de hepatotoxicidade aumentado e arritmias.
Antibióticos	Nitrofurantoína	Pode causar reação tipo dissulfiram e risco aumentado de hepatotoxicidade.
	Metronidazol, cloranfenicol, cefalexina, secnidazol, isoniazida, rifampicina, sulfametoxazol, cefadroxila, claritromicina, eritromicina, ampicilina	Pode causar reação tipo dissulfiram
	Amicacina, estreptomicina, gentamicina	Risco de nefrotoxicidade aumentado.
Anticoagulante	Warfarina	Potencializa o risco de hemorragias, devido ao efeito inibitório do álcool sobre o metabolismo hepático da warfarina.
Anticonvulsivantes	Ácido valpróico, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, topiramato, valproato	Potencializa os efeitos sedativos e aumenta o risco de hepatotoxicidade.
Antidepressivo	Fluoxetina, Paroxetina, Mianserina	Pode aumentar o risco de sedação.
	Maprotilina	Potencializa a sedação e aumenta o risco de convulsões.
	Venlafaxina	Pode aumentar o risco de sedação e efeitos adversos cardiovasculares, como hipertensão.
Antidepressivo Tricíclico	Amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina	Aumenta o risco de sedação, depressão respiratória e efeitos cardiovasculares, como arritmias.
Antifúngico	Cetoconazol, fluconazol	Risco de hepatotoxicidade aumentado.
Anti-histamínico	Clorfeniramina, difenidramina, hidroxizina	Potencializa os efeitos sedativos e depressão respiratória.
Antipsicótico	Clorpromazina, olanzapina, haloperidol	Potencializa os efeitos sedativos e aumenta o risco de efeitos colaterais neurológicos, como distonia e discinesia tardia.
Antiretroviral	Tenofovir	Risco de nefrotoxicidade aumentado.
	Nevirapina	Risco de hepatotoxicidade aumentado.
Betabloqueador	Atenolol, carvedilol, metoprolol, propranolol	Potencializa a hipotensão e bradicardia.
Bloqueador de Canal de Cálcio	Nifedipina, verapamil	Pode causar reação tipo dissulfiram e aumentar a hipotensão.
Bloqueador receptor angiotensina	Losartan	Pode aumentar a hipotensão ortostática.
Estabilizador de Humor	Carbonato de lítio	Aumenta o risco de toxicidade, incluindo tremores e náuseas.
Hipnótico	Zolpidem	Potencializa os efeitos sedativos e depressão respiratória.
Hipoglicemiante	Clorpropamida, glimepirida, glibenclamida, gliclazida	Potencializa o efeito hipoglicemiante, risco de hipoglicemia.
IECA	Enalapril	Pode aumentar a hipotensão ortostática.
IMAO	Selegilina, tranilcipromina	Pode causar reação tipo dissulfiram e crise hipertensiva com álcool.
Imunossupressor	Ciclosporina, metotrexato	Risco de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade aumentados.
	Tacrolimo	Risco de nefrotoxicidade aumentado.
Relaxante Muscular	Carisoprodol, ciclobenzaprina	Potencializa os efeitos sedativos e depressão respiratória.
Retinoide	Isotretinoína	Pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.
Vasodilatador	Nitroglicerina	Potencializa a hipotensão.

4. CONSIDERAÇÕES SOBRE A PREVENÇÃO E MANEJO DAS INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E ÁLCOOL

A prevenção e o manejo das interações entre medicamentos e álcool são fundamentais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento farmacológico. Uma abordagem integrada que inclua educação e orientação dos pacientes, especialmente em grupos específicos como os portadores de doenças crônicas, aqueles em polifarmácia, pacientes idosos, e alcoolistas crônicos, é essencial para prevenir e manejar essas interações.

A educação dos pacientes sobre os riscos associados ao consumo de álcool é um componente fundamental da prevenção de interações medicamentosas. Os pacientes devem ser informados sobre como o álcool pode afetar a absorção, metabolismo e excreção dos medicamentos, potencializando efeitos adversos e reduzindo a eficácia terapêutica. A comunicação clara sobre as possíveis consequências do consumo de álcool em conjunto com medicamentos pode ajudar os pacientes a fazer escolhas informadas e a aderir às recomendações de tratamento.

O uso crônico de álcool é uma preocupação significativa no manejo de pacientes que utilizam múltiplos medicamentos. Pacientes alcoolistas crônicos frequentemente omitem informações sobre seu consumo de álcool, o que pode levar a interações medicamentosas graves e complicar o tratamento. A ocultação dessas informações pode ocorrer por vergonha, medo de julgamento ou mesmo desconhecimento dos riscos associados ao uso de álcool em conjunto com medicamentos. Para uma anamnese eficaz, é fundamental utilizar estratégias que promovam a identificação do consumo de álcool. Um dos métodos amplamente utilizados é o questionário CAGE, que consiste em quatro perguntas: "Você já sentiu que deveria diminuir seu consumo de álcool?", "Você já se irritou com críticas ao seu consumo de álcool?", "Você já se sentiu culpado por beber?", e "Você já precisou de uma bebida logo ao acordar para começar o dia?". Duas ou mais respostas afirmativas sugerem que o indivíduo pode ter problemas com o álcool e pode necessitar de uma avaliação mais aprofundada. Este questionário é um instrumento útil para detectar padrões de consumo problemático e encorajar uma discussão aberta sobre o uso de álcool.

Para reduzir o consumo de álcool em alcoolistas que estão sob tratamento medicamentoso, é essencial implementar estratégias multifacetadas. A abordagem deve incluir a educação sobre os riscos de interações medicamentosas, o apoio psicológico para lidar com a dependência, e a colaboração com profissionais de saúde especializados, como psicólogos e terapeutas. Além disso, a implementação de programas de intervenção e a oferta de alternativas ao álcool, como grupos de apoio e aconselhamento, podem ser eficazes. A monitorização contínua e o seguimento regular são também importantes para garantir que os pacientes estejam aderindo às recomendações e para ajustar o tratamento conforme necessário.

Para pacientes com doenças crônicas, a interação entre álcool e medicamentos pode complicar o manejo da condição. Por exemplo, em pacientes diabéticos, o álcool pode interferir no controle glicêmico, enquanto em pacientes hipertensos, pode reduzir a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos. A educação direcionada para esses pacientes deve abordar como o álcool pode afetar o tratamento específico da sua condição e fornecer orientações sobre como minimizar riscos, incluindo a monitorização regular e ajustes no tratamento conforme necessário.

A polifarmácia aumenta a complexidade do tratamento e a possibilidade de interações adversas. Pacientes que utilizam múltiplos medicamentos estão em risco aumentado de interações medicamentosas, incluindo aquelas envolvendo álcool. É crucial que esses pacientes recebam uma orientação detalhada sobre como o álcool pode interagir com cada medicamento que utilizam. Além disso, a revisão regular dos medicamentos e a coordenação entre profissionais de saúde são fundamentais para ajustar os tratamentos e minimizar riscos.

Os pacientes idosos frequentemente enfrentam um risco maior de interações entre medicamentos e álcool devido a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica relacionadas à idade. O metabolismo reduzido e a função renal diminuída podem amplificar os efeitos do álcool e dos medicamentos. A educação para este grupo deve incluir informações específicas sobre como o álcool pode exacerbar problemas de saúde comuns na terceira idade, como quedas e problemas cognitivos. A orientação deve ser personalizada, considerando as condições de saúde individuais e o regime medicamentoso.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As interações entre medicamentos e álcool constituem um importante desafio na prática clínica, devido à sua alta frequência e ao potencial de causar efeitos adversos graves. Conforme discutido ao longo do capítulo, o etanol é uma substância amplamente consumida e capaz de interferir significativamente na farmacoterapia, seja por mecanismos farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou farmacotécnicos. Essas interações podem comprometer tanto a eficácia dos medicamentos quanto a segurança do paciente, tornando essencial sua compreensão por parte dos profissionais de saúde.

Do ponto de vista farmacocinético, o álcool pode alterar a absorção, o metabolismo e a excreção dos fármacos, especialmente por sua ação sobre enzimas hepáticas, como as do sistema citocromo P450. A indução ou inibição dessas enzimas pode levar, respectivamente, à redução da eficácia terapêutica ou ao aumento do risco de toxicidade. Já sob a perspectiva farmacodinâmica, destaca-se a potencialização dos efeitos depressores do sistema nervoso central quando o álcool é associado a classes como benzodiazepínicos, opioides e antidepressivos, aumentando o risco de sedação excessiva, depressão respiratória e morte. Além disso, reações adversas específicas, como o efeito tipo dissulfiram, evidenciam a gravidade de certas combinações.

Outro aspecto relevante é o impacto do consumo crônico de álcool, que pode agravar doenças preexistentes, comprometer órgãos como o fígado e alterar a resposta do organismo aos medicamentos. Esse cenário é particularmente preocupante em populações vulneráveis, como idosos, pacientes com doenças crônicas e indivíduos em uso de múltiplos fármacos. Nesses grupos, o risco de interações e complicações clínicas é significativamente maior, exigindo uma abordagem mais cautelosa e individualizada.

Diante disso, a prevenção das interações entre álcool e medicamentos deve ser uma prioridade na assistência à saúde. A educação do paciente desempenha papel central, sendo fundamental orientar sobre os riscos do consumo concomitante e incentivar a comunicação aberta sobre hábitos de ingestão de álcool. Ferramentas como o questionário CAGE podem auxiliar na identificação de padrões de consumo problemático, permitindo intervenções precoces e mais eficazes.

Por fim, reforça-se a importância da atuação integrada dos profissionais de saúde no acompanhamento farmacoterapêutico, na revisão de prescrições e na promoção do uso racional de medicamentos. A conscientização sobre os riscos associados ao álcool, aliada a estratégias de monitoramento e orientação contínua, é essencial para minimizar danos e garantir melhores desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] CALLEJA-CONDE, J. et al. The immune system through the lens of alcohol intake and gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 7485, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22147485. Acesso em: 12 mar. 2026.

[2] DASGUPTA, A. Alcohol: pharmacokinetics, health benefits with moderate consumption and toxicity. In: DASGUPTA, A. *Alcohol and drugs of abuse testing*. 2. ed. San Diego: Academic Press, 2019. p. 1-16. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815607-0.00001-0. Acesso em: 12 mar. 2026.

[3] DHANERIA, S. P. Drug–alcohol (ethyl alcohol) interactions. *Central India Journal of Medical Research*, v. 2, p. 15-19, 2023. DOI: https://doi.org/10.58999/cijmr.v2i02.115. Acesso em: 12 mar. 2026.

[4] EDENBERG, H. J.; MCCLINTICK, J. N. Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases, and alcohol use disorders: a critical review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v. 42, p. 2281-2297, 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/acer.13904. Acesso em: 12 mar. 2026.

[5] HERMAN, M. A.; QUADIR, S. G. Pharmacology of alcohol use. In: KENAKIN, T. (ed.). *Comprehensive pharmacology*. Amsterdam: Elsevier, 2022. p. 445-477. DOI: https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820472-6.00170-5. Acesso em: 12 mar. 2026.

[6] HYUN, J. et al. Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 5717, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22115717. Acesso em: 12 mar. 2026.

[7] LENNERNÄS, H. Ethanol–drug absorption interaction: potential for a significant effect on the plasma pharmacokinetics of ethanol vulnerable formulations. *Molecular Pharmaceutics*, v. 6, p. 1429-1440, 2009. DOI: https://doi.org/10.1021/mp900126y. Acesso em: 12 mar. 2026.

[8] POHL, K.; MOODLEY, P.; DHANDA, A. D. Alcohol's impact on the gut and liver. *Nutrients*, v. 13, p. 3170-3184, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13093170. Acesso em: 12 mar. 2026.

[9] VALE, A. Ethanol. *Medicine*, v. 35, p. 615-616, 2007. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.08.015. Acesso em: 12 mar. 2026.

[10] VÍCTOR, M. et al. Alcohol consumption: medical implications, the liver and beyond. *Alcohol and Alcoholism*, v. 57, p. 283-291, 2022. DOI: https://doi.org/10.1093/alcalc/agac013. Acesso em: 12 mar. 2026.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

@editorapoisson

https://www.facebook.com/editorapoisson